



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

EMERSON ANDRADE FERREIRA DOS SANTOS

**ESTUDOS ENVOLVENDO A ADIÇÃO NUCLEOFÍLICA DE 1,3-
CICLOHEXANODIONAS A 1,4-DIARIL-1,3-DIINOS**

**CAMPINAS
2018**

EMERSON ANDRADE FERREIRA DOS SANTOS

**ESTUDOS ENVOLVENDO A ADIÇÃO NUCLEOFÍLICA DE 1,3-
CICLOHEXANODIONAS A 1,4-DIARIL-1,3-DIINOS**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto de
Química da Universidade Estadual de Campinas como
parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de
Mestre em Química na área de Química Orgânica**

Orientador: Prof. Dr. Airton Golçalves Salles Junior

**O arquivo digital corresponde à versão final da Dissertação defendida pelo
aluno Emerson Andrade Ferreira dos Santos e orientada pelo Prof. Dr.
Airton Golçalves Salles Junior.**

**CAMPINAS
2018**

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CAPES, 1545249

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Química
Camila Barleta Fullin - CRB 8462

Santos, Emerson Andrade Ferreira dos, 1990-
Sa59e Estudos envolvendo a adição nucleofílica de 1,3-ciclohexanodionas a
1,4-diaril-1,3-diinos / Emerson Andrade Ferreira dos Santos. – Campinas, SP :
[s.n.], 2018.

Orientador: Airton Gonçalves Salles Junior.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de
Química.

1. Furanos. 2. Adição nucleofílica. 3. Compostos heterociclos. 4. Enonas
cíclicas. 5. Síntese orgânica. I. Salles Junior, Airton Gonçalves, 1977-. II.
Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Studies involving nucleophilic addition of 1,3-cyclohexanediones to
1,4-diaryl-1,3-diynes

Palavras-chave em inglês:

Furans

Nucleophilic addition

Heterocyclic compounds

Cyclic enones

Organic synthesis

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora:

Airton Gonçalves Salles Junior [Orientador]

Artur Franz Keppler

Fernando Antonio Santos Coelho

Data de defesa: 25-07-2018

Programa de Pós-Graduação: Química

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Airton Gonçalves Salles Junior (Orientador)

Prof. Dr. Artur Franz Keppler (CCNH-UFABC/Santo André)

Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho (IQ-UNICAMP)

A Ata da defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no processo de vida acadêmica do(a) aluno(a).

Este exemplar corresponde à redação final da
Dissertação de Mestrado defendida pelo(a) aluno(a)
EMERSON ANDRADE FERREIRA DOS SANTOS,
aprovada pela Comissão Julgadora em 25 de julho de
2018.

Dedico este trabalho a minha mãe Lenice

Com amor e carinho.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço ao acaso, à probabilidade, a força motriz natural ou qualquer que seja o nome dado à razão responsável pelo meu nascimento. Nesse mesmo viés gostaria de agradecer a minha mãe, a dona Nice, sem a qual meu concebimento não seria possível e a qual está por trás de todo o meu caminho trilhado até agora.

Gostaria de agradecer ao professor Airtton por me aceitar como seu aluno de mestrado e pela orientação nesses anos e também ao Professor Ronaldo Aloise Pilli por ceder uma bancada em seu laboratório quando, no começo do mestrado, nosso grupo ainda não possuía os equipamentos nem a vidrarias necessárias para dar início ao projeto. Meus agradecimentos vão também à Gabriela que trouxe um atmosfera super agradável com sua chegada ao laboratório como também um ânimo excelente para trabalho, à Suzane pelo apoio mútuo e pelos inúmeros café e conversas que iam de coisas bem objetivas como nossos trabalhos na bancada a ideias abstratas em relação ao universo e a questões existenciais; à Teodora por também trazer alegria ao laboratório e pela companhia no café e à Walkyria que além de participar das nossas rodas de conversa nos auxiliou muito eficientemente quanto à manutenção do laboratório.

Também direciono minha gratidão aos nossos vizinhos de laboratório, Maria, Catherine, Saulo, Eduardo, Carolina pelos vários cafés e conversas e pelos convites para as festinhas surpresas quando alguém do grupo celebrava aniversário; agradeço especialmente ao Manoel Barrivuelo que esteve presente e auxiliou em parte do trabalho.

Agradeço aos amigos que, longe ou perto, estiveram presentes. Gostaria de agradecer à Larissa, ao Nicolás, ao Victor, à Raquel, à Yeda, ao Ricardo, ao Arnaldo, à Natasha, ao Jack, à Bruna e à Samantha. Peço perdão caso tenha faltado alguém. Minha sincera Gratidão!

Agradeço ao Gustavo e ao Anderson, funcionários do laboratório de RMN, a Priscila, funcionário do laboratório de espectrometria de massas e cromatografia, e à Débora, funcionária do laboratório de difração de raios X de monocristal, e aos funcionários do IQ de modo geral.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Resumo

Furanos são importantes núcleos heterocíclicos encontrados em um grande número de estruturas e de compostos naturais, os quais podem exibir efeitos farmacológicos como a antitumoral e a antidepressiva, e representam uma classe de intermediários versáteis na síntese orgânica. Os dois métodos clássicos para a síntese de furanos são as reações de Paar-Knorr e de Feist-Bénary. Recentemente, um número considerável de trabalhos investigando a formação de furanos através da ciclização de moléculas alifáticas tem sido relatado. Paralelamente, a condensação de 1,3-diinos com compostos contendo átomos de oxigênio – nitrogênio ou enxofre – para a síntese de heterociclos surgiu como uma atual tendência. Entretanto, não há relatos sobre a condensação de 1,4-diaril-1,3-diinos com dicetonas, nem da adição de dicetonas a ligações triplas na literatura. Neste trabalho, a triagem da adição nucleofílica de dionas ao 1,4-diaril-1,3-diino utilizando-se 1,3-ciclohexanodiona e 2,4-pentanona como nucleófilos é proposta. O produto de condensação do 1,4-diaril-1,3-diino com a 1,3-ciclohexanodiona foi analisado por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e sua estrutura inédita determinada por cristalografia de raios X. Testes para o desenvolvimento de uma abordagem *one pot sequencial*, onde o diino seria formado *in situ* e então sofreria a reação de condensação com a dicetona, foram realizados, como também a otimização da etapa de ataque nucleofílico. Por fim, quatro 1,4-diaril-1,3-diinos diferentes e três 1,3-ciclohexanodionas diferentes foram utilizadas, gerando onze estruturas furânicas inéditas. Uma das combinações diino-dicetona não levou à reação.

Abstract

Furans are important heterocycles moieties found in a large number of natural and structural compounds, which may exhibit pharmacological effects such as the antitumoral and the antidepressive, and represent a class of versatile intermediates in the organic synthesis. The two classical methods for synthesizing furans are the Paal-Knorr and the Feist-Bénary reactions and recently, a considerable number of works investigating the formation of furans through the cyclization of aliphatic molecules has been reported. Besides, the condensation of 1,3-diynes with compounds containing oxygen - nitrogen or sulfur - atoms for the synthesis of heterocycles emerged as a recent trend as well. Nevertheless, there is no report about the condensation of 1,4-diaryl-1,3-diynes with diones, nor about the addition of diones to triple bonds in the literature. In this work, the screening of the possible reaction of nucleophilic addition of diones to 1,4-diaryl-diynes utilizing 1,3-cyclohexanedione and 2,4-pentanedione as nucleophiles was proposed. The condensation product of the 1,4-diaryl-1,3-diyne with the 1,3-cyclohexanedione was analyzed through Nuclear Magnetic Resonance (NMR) and its novel structure determined through X-ray crystallography. Tests for the development of a *one pot sequencial* approach, in which the diyne would be formed *in situ* and then undergo the condensation with the dione were conducted, as well an optimization of the step of nucleophilic attack. Finally, four different 1,4-diaryl-1,3-diynes and three different 1,3-cyclohexanediones were used, from where eleven new furan structures were obtained. One of the combination diyne-dione resulted in no reaction.

Lista de Figuras

FIGURA 1. EXEMPLOS DE DERIVADOS DE PIRRÓIS ÁCIDOS.	22
FIGURA 2. ESPECTRO DE MASSAS DO PRODUTO OBTIDO.	32
FIGURA 3. ESPECTRO DE ¹ H-RMN DO PRODUTO OBTIDO.	33
FIGURA 4. ESPECTRO DE ¹³ C-RMN DO PRODUTO OBTIDO.	33
FIGURA 5. ESTRUTURAS POSSÍVEIS DE ACORDO COM A ANÁLISE MECANÍSTICA E SUAS ESPECIFICAÇÕES DE ACORDO COM AS REGRAS DE BALDWIN.	40
FIGURA 6. ESPECTRO DE RMN – COSY DO PRODUTO OBTIDO.	41
FIGURA 7. ESPECTRO DE RMN – HSQC DO PRODUTO OBTIDO.	42
FIGURA 8. ESPECTRO DE RMN – HMBC DO PRODUTO OBTIDO.	43
FIGURA 9. IMAGEM DA ESTRUTURA DO FURANO SINTETIZADO GERADA ATRAVÉS DO PROGRAMA SHELX.	44
FIGURA 10. ESTRUTURA DO COMPOSTO FORMADO PELO ATAQUE NUCLEOFÍLICO DA 1,3- CICLOHEXANODIONA AO 1,4-DIARIL-1,3-DIINO.	44

Lista de Esquemas

ESQUEMA 1. FORMAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS NA REAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO ELETROFÍLICA AROMÁTICA NO FURANO A) NA POSIÇÃO 2 E B) NA POSIÇÃO 3.	19
ESQUEMA 2. EXEMPLO DE ROTA SINTÉTICA USANDO-SE DERIVADO FURÂNICO COMO MATERIAL DE PARTIDA.	19
ESQUEMA 3. EXEMPLO DE ABERTURA DO ANEL FURÂNICO EM MEIO ÁCIDO.	20
ESQUEMA 4. FORMAÇÃO DE ÂNION FURIL E SUA REAÇÃO COM UM NUCLEÓFILO GENÉRICO NU.	20
ESQUEMA 5. SÍNTESE DE FURANOS DE PAAL-KNORR.	21
ESQUEMA 6. MECANISMOS PARA FORMAÇÃO DE A) PIRRÓIS E B) FURANOS NA INVESTIGAÇÃO DA REAÇÃO DE HANTZSCH. OS DOIS COMPOSTOS SÃO FORMADOS PARALELAMENTE SOB AS MESMAS CONDIÇÕES REACIONAIS.	22
ESQUEMA 7. SÍNTESE DE FURANOS DE FEIST-BÉNARY. ²¹	23
ESQUEMA 8. FORMAÇÃO DE ALCÓXIDOS ACETILÊNICOS DE B-CETOÉSTER (1) E DE B-CETOÉSTER VINILACETILÊNICO (2) E SUAS CICLIZAÇÕES A COMPOSTOS FURÂNICOS. ...	23
ESQUEMA 9. REAÇÕES DE FORMAÇÃO DE ANÉIS FURÂNICOS PARTINDO-SE DE ALQUINÓIS, ALQUINODIÓIS, ALENIL CETONAS E ÁLCOOL PROPARGÍLICO NA PRESENÇA DE METAL DE TRANSIÇÃO.	24
ESQUEMA 10. EXEMPLOS DE FORMAÇÃO DE DERIVADOS FURÂNICOS VIA ABORDAGEM ONE POT.	25
ESQUEMA 11. EXEMPLOS DE HETEROCICLOS FORMADOS POR REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO A PARTIR DE 1,4-DIARIL-1,3-DIINOS.	26
ESQUEMA 12. ATAQUE DA GUANIDINA A DIINO E FORMAÇÃO DE PIRIMIDINA. ⁵⁸	27
ESQUEMA 13. A) COMPARAÇÃO DOS SÍTIOS DE ATAQUE DA GUANIDINA E DA 2,4-PENTANODIONA E B) POSSÍVEL REAÇÃO ENTRE 1,4-DIARIL-1,3-DIINO E 1,3-CICLOHEXANODIONA OU 2,4-PENTANODIONA.	28
ESQUEMA 14. FORMAÇÃO DO FENILACETILÍDEO DE COBRE (I) E SUA OXIDAÇÃO A 1,4-DIARIL-1,3-DIINO (3A).	30
ESQUEMA 15. PROPOSTA DE MECANISMO DE FORMAÇÃO DE COMPOSTO PIRÂNICO BASEADO NO TRABALHO DE ZHANG E COLABORADORES.	34
ESQUEMA 16. DOIS POSSÍVEIS SÍTIOS DE ATAQUE DA 1,3-CICLOHEXANODIONA AO 1,4-DIARIL-1,3-DIINO.	35
ESQUEMA 17. ATAQUE DA 1,3-CICLOHEXANODIONA PELO CARBONO AO C ₁ DO 1,4-DIARIL-1,3-DIINO E FORMAÇÃO DE TRÊS POSSÍVEIS HETEROCICLOS.	36
ESQUEMA 18. ATAQUE DA 1,3-CICLOHEXANODIONA PELO OXIGÊNIO AO C ₁ DO 1,4-DIARIL-1,3-DIINO COM FORMAÇÃO DE DUAS POSSÍVEIS ESTRUTURAS.	37
ESQUEMA 19. ATAQUE DA 1,3-CICLOHEXANODIONA AO C ₂ DO 1,4-DIARIL-1,3-DIINO, SEGUIDA DA HETEROCICLIZAÇÃO DO TIPO 5-EXO-DIG OU 6-ENDO-DIG.	38
ESQUEMA 20. ATAQUE DA 1,3-CICLOHEXANODIONA PELO OXIGÊNIO AO C ₂ DO 1,4-DIARIL-1,3-DIINO.	39
ESQUEMA 21. MECANISMO PROPOSTO PARA A FORMAÇÃO DE 15A.	46

Esquema 22. ESCOPO DA REAÇÃO E SEUS RENDIMENTOS. O RENDIMENTO SUPERIOR SE REFERE À REAÇÃO COM USO DE ZnCl_2 COMO CATALISADOR, E O RENDIMENTO INFERIOR À REAÇÃO SEM CATALISADOR.	51
Esquema 23. EXEMPLOS DE POSSÍVEIS REAÇÕES A PARTIR DO COMPOSTO 15A OBTIDO. ...	53

Lista de tabelas

TABELA 1. CONDIÇÕES TESTADAS VISANDO O ATAQUE NUCLEOFÍLICO DA 1,3-CICLOHEXANODIONA E DA 2,4-PENTANODIONA AO 1,4-DIARIL-1,3-DIINO (3A).....	31
TABELA 2. CONDIÇÕES DOS TESTES REALIZADOS VARIANDO-SE BASES, SOLVENTES, TEMPERATURA, RAZÃO BASE/NUCLEÓFILO E RAZÃO NUCLEÓFILO/DIINO (3A) PARA A FORMAÇÃO DE 15A	47
TABELA 3. CONDIÇÕES DE TESTES UTILIZADOS NA OTIMIZAÇÃO DA ETAPA DE ATAQUE NUCLEOFÍLICO AO 1,4-DIARIL-1,3-DIINO (3A).	49

Lista de Abreviaturas

RMN	Ressonância Magnética Nuclear
Sn₂	Substituição nucleofílica de segunda ordem
DMSO	Dimetilsulfóxido
TMEDA	Tetrametiletildiamina
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de próton
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i> – Espectroscopia de correlação
HSQC	Hetero Single Quantum Coherence Spectroscopy – Espectroscopia de coerência de quantum simples heteronuclear
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation – Correlação de ligações múltiplas heteronucleares
MS	Mass Spectrometry – Espectrometria de massas
Hz	Hertz
ppm	Parte por milhão
DMF	Dimetilformamida
THF	Tetrahidrofurano
MeCN	Acetonitrila
δ	Deslocamento químico
ap	aparente
s	singleto
sl	singleto largo
d	dubleto
t	triplete
tl	triplete largo
dd	duplo dubleto
dt	dubleto de tripletos
quint	quinteto
m	multiplete
sext	sexteto
MeOH	metanol
kV	Kilovolt
V	Volt

eV	Eletrovolt
v/v	razão volume/volume
ESI	Electrospray Ionization – Ionização por eletrospray
m.p	material de partida

Sumário

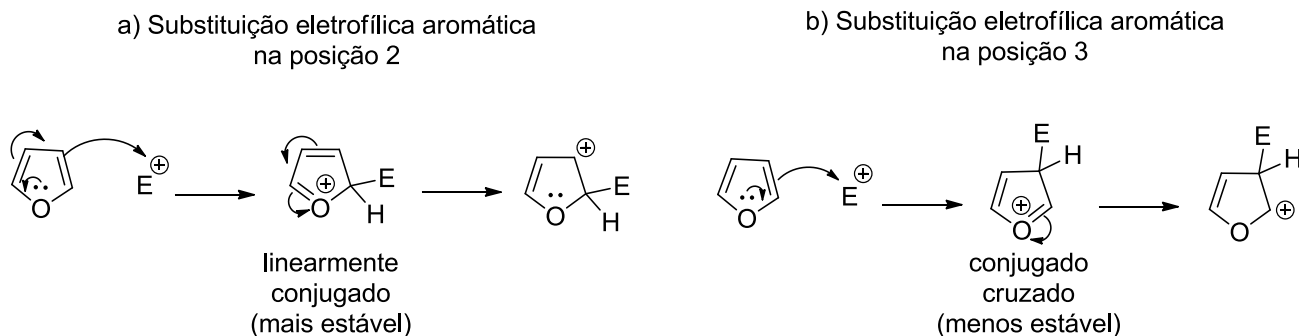
1. INTRODUÇÃO.....	18
2. OBJETIVOS.....	27
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
3.1. Preparação do 1,4-diaril-1,3-diino e estudo de seu ataque nucleofílico por dicetonas.....	29
3.2. Investigação do mecanismo e análise dos espectros de RMN 2D.....	34
3.3. Análise por difração de raios X de monocristal.	43
3.4. Otimização I	46
3.5. Otimização II	48
3.6. Verificação do escopo.....	50
4. CONCLUSÃO	54
5. PARTE EXPERIMENTAL	56
5.1. Informações gerais.....	56
5.2. Procedimentos e caracterizações	57
Preparação do 1,4-difenil-1,3-diino (3a):.....	57
1,4-di-p-tolilbuta-1,3-diino (3b):.....	58
1,4-bis(4-fluorofenil)buta-1,3-diino (3c):.....	58
1,4-bis(4-metoxifenil)buta-1,3-diino (3d):	59
Reações exploratórias de ataque nucleofílico da 2,4-pentanodiona e da 1,3-cicloexanodio ao diino.....	59
Reação <i>one pot sequencial</i> para a formação da 2,3-dibenzilideno-2,3,6,7-tetrahidrobenzofurano-4(5H)-ona (15a)	60
Reações de ataque nucleofílico de 1,3-ciclohexanodionas a 1,4-diaril-1,3-diinos p-substituídos.	61
(Z)-2,4-difenil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15a).....	61
(Z)-8,8-dimetil-2,4-difenil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15b)	62
(Z)-2,4,8-trifenil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15c):.....	62
(Z)-2,4-di-p-tolil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15d):.....	63
(Z)-8,8-dimetil-2,4-di-p-tolil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15e):	64
(Z)-8-fenil-2,4-di-p-tolil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15f):.....	64
(Z)-2,4-bis(4-fluorofenil)-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15g):	65
(Z)-2,4-bis(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15h)	66
(Z)-2,4-bis(4-fluorofenil)-8-fenil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15i):.....	66

(Z)-2,4-bis(4-metoxifenil)-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15j).....	67
(Z)-2,4-bis(4-metoxifenil)-8,8-dimetil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15l).	68
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
ANEXOS	72

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novas abordagens visando a formação de compostos contendo anéis furânicos é de grande importância, visto que esses representam importantes elementos estruturais encontrados em muitos fármacos, produtos bioativos e naturais - como furanoflavonóides, furanolactonas, furanocumarins e diversos terpenos - e apresentam altas potências terapêuticas. Podem atuar em diversos alvos e receptores dentro do corpo, sendo alguns exemplos os inibidores MAO, os agonistas do receptor opióide kappa, os agonistas do receptor opióide μ , os agonistas do receptor sigma, os agonistas do receptor GABA e do receptor muscarínico, os inibidores COX-2, os bloqueadores beta, os bloqueadores α -adrenérgicos e os bloqueadores de canais de cálcio.¹

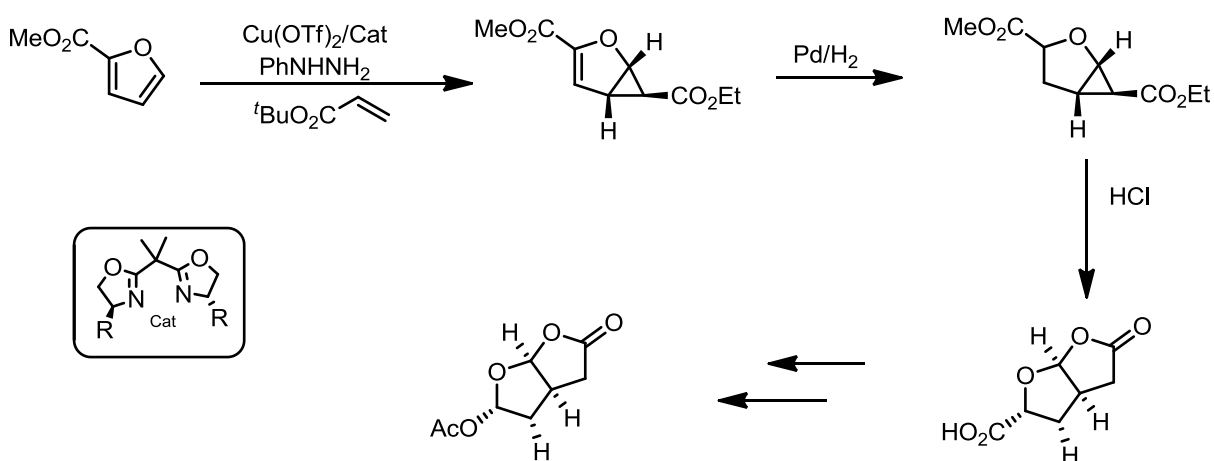
O núcleo furânico consiste em um heterociclo planar de cinco membros contendo quatro átomos de carbono e um átomo de oxigênio. Esse representa a classe de compostos mais reativa dentre os heterociclos planares de cinco membros (furanos, pirróis e tiofenos), sendo que sua reação de substituição eletrofílica aromática ocorre preferencialmente na posição 2 – a substituição na posição 3 leva à formação de um intermediário conjugado cruzado, o qual é menos estável frente ao intermediário linearmente conjugado formado através do ataque eletrofílico na posição 2, ocorrendo normalmente apenas quando as posições 2 e 5 já se encontram substituídas (**Esquema 1**).² Devido à sua baixa polaridade, à sua aromaticidade e à presença de um oxigênio etéreo - o qual adiciona uma certa polaridade à molécula e permite a ocorrência de ligações de hidrogênio -, podem ser usados para o aperfeiçoamento de características farmacológicas de moléculas líder, como a solubilidade e a biodisponibilidade. Suas propriedades medicinais são abrangentes, incluindo atividades como a antidepressiva, a anti-anxiolítica, a anti-inflamatória, a analgésica, a anti-hipertensiva, a antiarrítmica e a antidiurética. Também são usados no tratamento de glaucoma, úlceras, anorexia e *Parkinson*.¹



Esquema 1. Formação dos intermediários na reação de substituição eletrofílica aromática no furano a) na posição 2 e b) na posição 3.

Ao lado de suas aplicações no campo da química medicinal, são encontrados em alimentos, compostos de odor e fragrância e em substâncias relevantes para a indústria. Do último, um exemplo o é furfural, o qual é largamente utilizado na fabricação de plásticos, resinas e borrachas e na extração de hidrocarbonetos insaturados de misturas de hidrocarbonetos -, processo importante na purificação do petróleo e de óleos vegetais. Além disso, derivados furânicos se apresentam como intermediários versáteis dentro do ramo da síntese orgânica (**Esquema 2**).

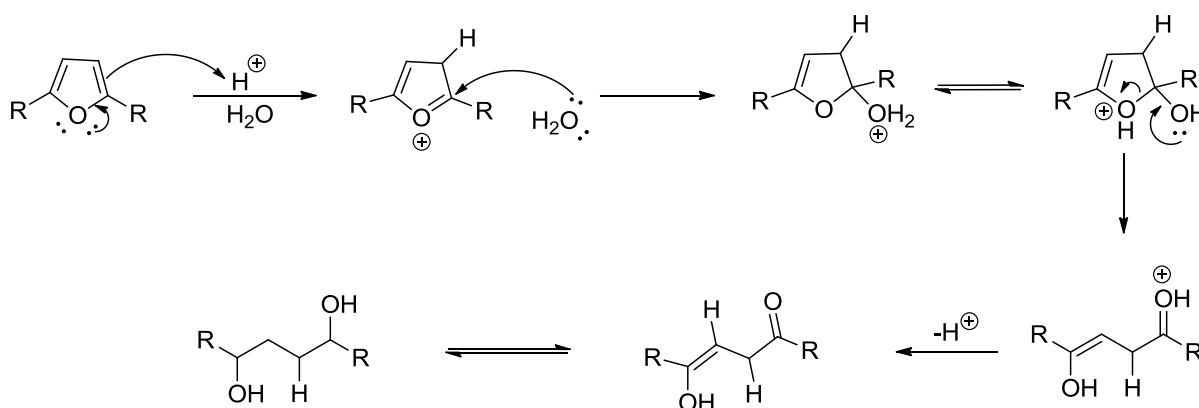
3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14



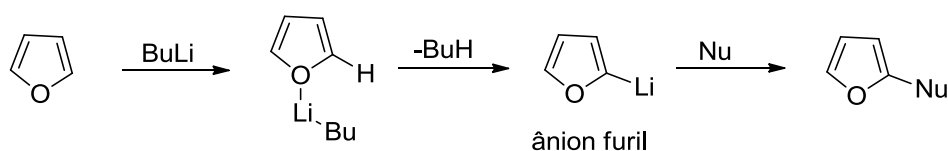
Esquema 2. Exemplo de rota sintética usando-se derivado furânico como material de partida.¹⁵

Desse modo, não é de se surpreender que, nas últimas décadas, um considerável esforço tenha sido dado ao desenvolvimento de sínteses eficientes na formação de furanos substituídos.

Basicamente, existem dois modos pelos quais derivados furânicos podem ser preparados. O primeiro consiste na funcionalização de esqueletos furânicos já existentes pela introdução de novos substituintes. Esse método, entretanto, não é tipicamente usado, devido à instabilidade de anéis furânicos em certas condições. Por exemplo, a derivatização de furanos *via* substituição eletrofílica aromática é restrita pela baixa estabilidade de furanos em condições ácidas e aeróbicas (**Esquema 3**). Do mesmo modo, a metalação de derivados furânicos seguida de sua reação com eletrófilos é restrita a furanos que geram ânions furil estáveis (**Esquema 4**).¹⁶



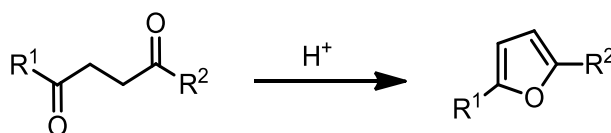
Esquema 3. Exemplo de abertura do anel furânico em meio ácido.



Esquema 4. Formação de ânion furil e sua reação com um nucleófilo genérico Nu.

A segunda estratégia se baseia na construção do heterociclo através da ciclização de moléculas alifáticas. Nesse contexto, um método antigo é a síntese de Paal-Knorr^{17,18} (**Esquema 5**), o qual, relatado pela primeira vez em 1885, consiste na transformação de compostos 1,4-dicabornilados em derivados furânicos – pirróis e

tiofenos - em condições ácidas. Em 1902, Franz Feist¹⁹, na busca de uma solução para a síntese de derivados de pirróis ácidos (**Figura 1**), a qual era inviabilizada pela síntese de Paal-Knorr, já que os ácidos dicarboxílicos requeridos não eram disponíveis, investigou a reação de Hantzsch (**Esquema 6**)²⁰ – formação de pirróis a partir da condensação de β -cetoésteres com α -halocetonas na presença de amônia – e observou que sua realização a partir de acetoacetato de etila, dimetilmalonato ou benzoilacetato de etila e de 1-cloropropanona levava não apenas à formação do pirrol correspondente, mas também a um derivado furânico. A diferença entre as duas transformações recaindo em uma etapa do mecanismo reacional. Na primeira transformação, ocorre o ataque do enolato pelo carbono ao grupo metilênico da 1-cloropropanona em uma reação do tipo S_N2 ; em seguida, o produto é atacado por amônia em uma de suas funções cetona, eliminando um grupo hidroxila e levando a um intermediário imina que, em equilíbrio com sua forma enamina, ataca o outro grupo cetona de maneira intramolecular, ciclizando-se ao pirrol correspondente. No mecanismo de formação do furano, o enolato ataca a mesma posição da 1-cloropropanona, mas dessa vez pelo átomo de oxigênio, o que resulta na formação de um éter alílico e sua subsequente ciclização a um derivado furânico. Desta observação surge a reação de Feist-Bénary (**Esquema 7**)²¹ - a condensação de +compostos β -dicarbonilados com halocetonas catalisada por amônia ou uma amina para a formação de furanos substituídos. Desde então, e especialmente nas últimas décadas, a reação vem sendo usada e aplicada dentro do ramo da síntese orgânica. Sua generalidade quanto a natureza do substrato foi estudada – utilização de β -cetoésteres, β -oxopropionatos, β -dicetonas e β -dialdeídos²² -, como também a influência da variação das condições reacionais e da natureza do catalisador^{23,24}. Sua versão enantiosseletiva²⁵, modificações^{26,27,28} sobre a reação e aplicações em síntese também foram relatadas^{21,29,30,31,32,33}



Esquema 5. Síntese de furanos de Paal-Knorr.

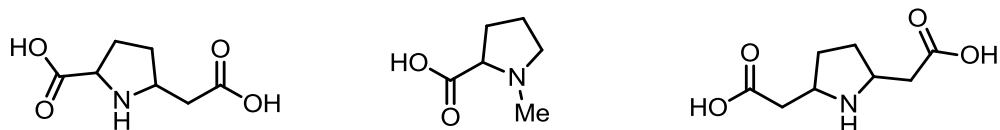
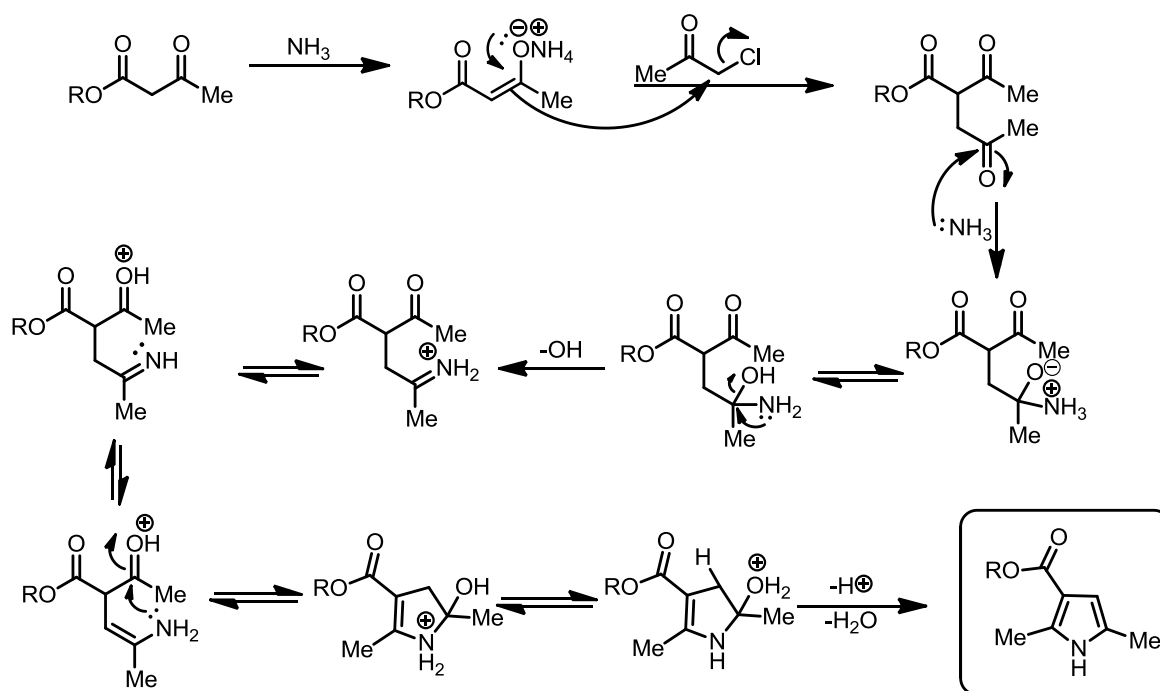
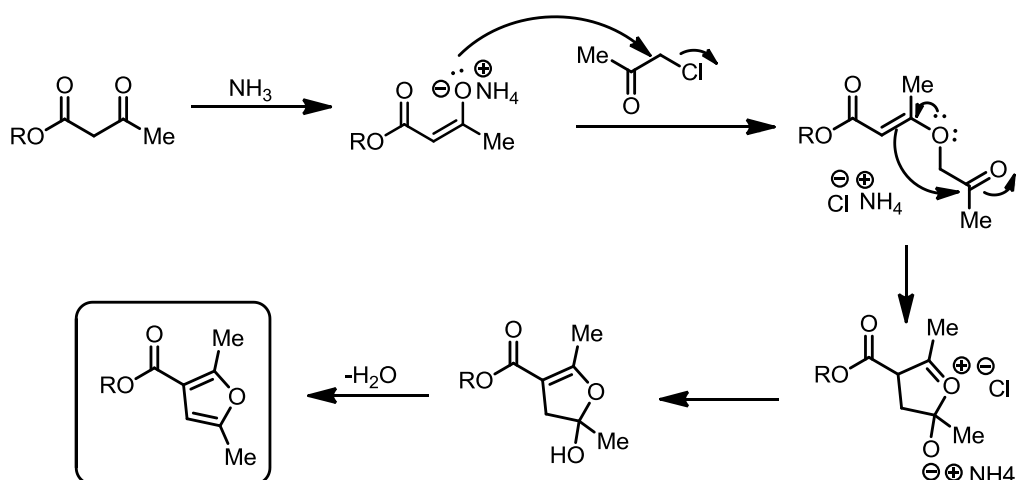


Figura 1. Exemplos de derivados de pirróis ácidos.

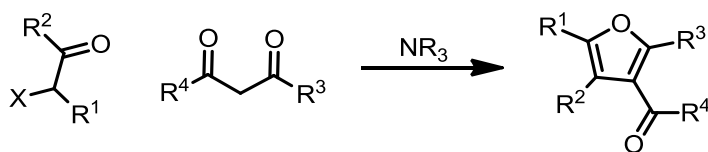
a) Formação de pirrol: ataque do enolato pelo carbono



b) Formação de furano: ataque do enolato pelo oxigênio

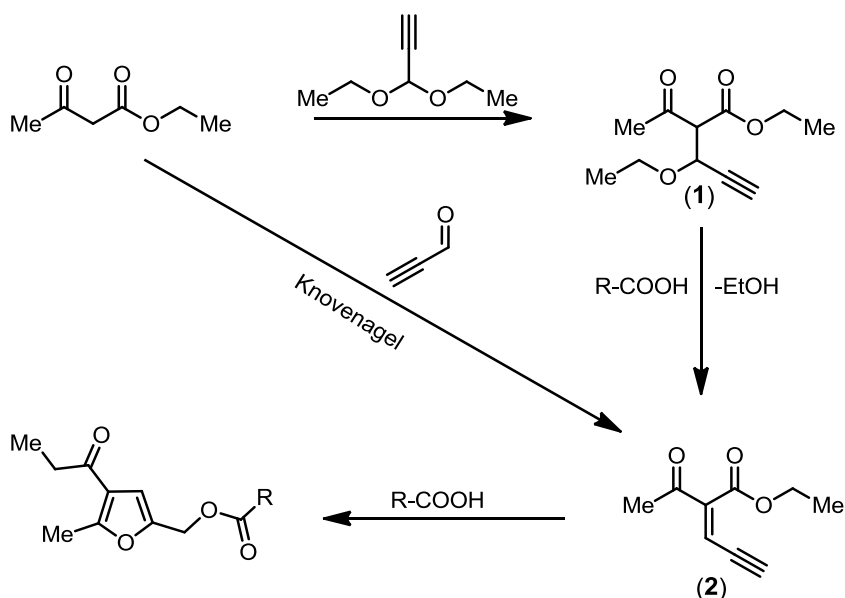


Esquema 6. Mecanismos para formação de a) pirróis e b) furanos na investigação da reação de Hantzsch. Os dois compostos são formados paralelamente sob as mesmas condições reacionais.



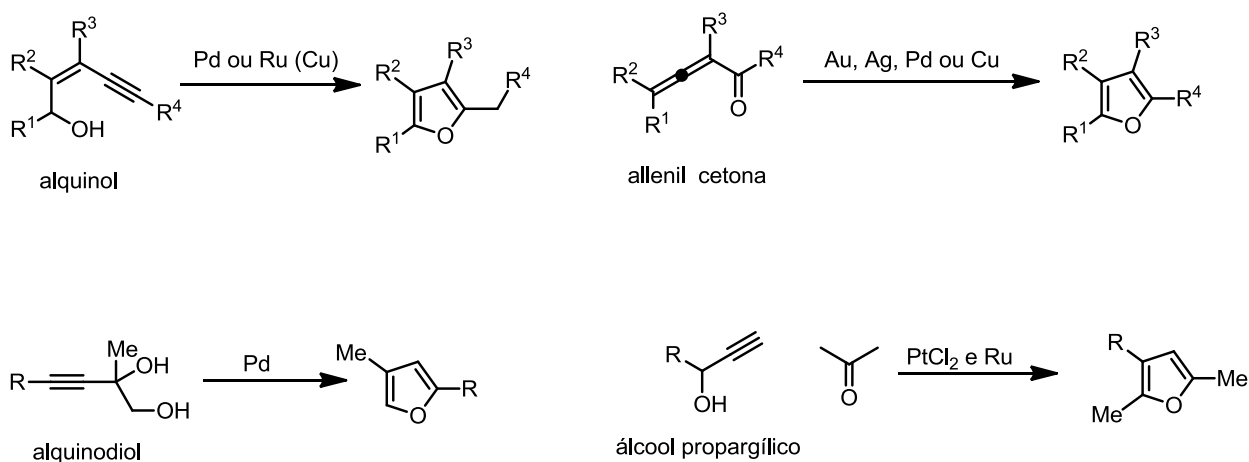
Esquema 7. Síntese de furanos de Feist-Bénary.²¹

Em 1967, Krasnaya e colaboradores³⁴ (**Esquema 8**) – após um estudo no qual formaram alcóxidos acetilênicos de β -cetoésteres (**1**) tratando acetais de aldeídos acetilênicos com eterato de trifluoreto de boro e acetoacetato de etila –, observaram que os alcóxidos acetilênicos de β -cetoésteres sofriam uma reação de ciclização e se convertiam a furanos tri-substituídos na presença de ácidos orgânicos. Paralelamente à furanização, ocorria a formação do cetoéster vinilacetilênico (**2**) correspondente através da eliminação de uma molécula de etanol. Como modo de investigação do mecanismo reacional da transformação, prepararam β -cetoésteres vinilacetilênicos através da reação de Knoevenagel partindo-se de acetoacetato de etila e de aldeídos acetilênicos, e observaram que em meio ácido, os mesmos também se convertiam a furanos tri-substituídos, sugerindo serem os intermediários da reação.

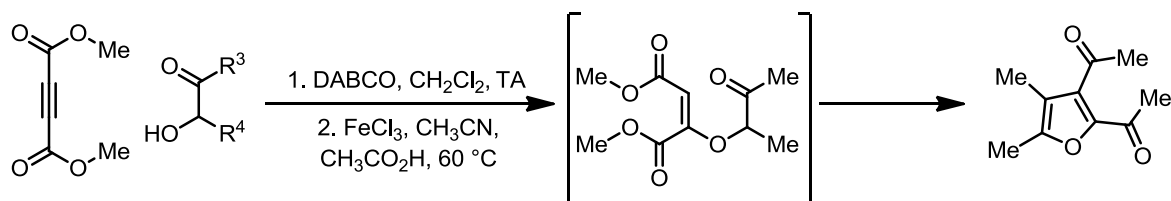


Esquema 8. Formação de alcóxidos acetilênicos de β -cetoéster (**1**) e de β -cetoéster vinilacetilênico (**2**) e suas ciclizações a compostos furânicos.

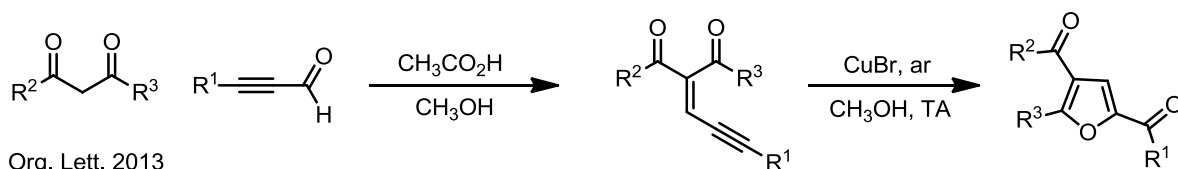
Mais para o final do século, surgem então métodos de ciclização intramolecular de alquinóis e isomerização de alquinoloxiranas a furanos na presença de uma base forte como *tert*-butóxido de potássio³⁵ - restrita a substratos estáveis a meio básico -, e a ciclização de moléculas acetilênicas alifáticas contendo um grupo funcional com oxigênio – eninóis^{36, 37, 38}, alquinodióis³⁹, alquinonas⁴⁰ e também alenil cetonas⁴¹ -, na presença de um metal de transição (**Esquema 9**). Os primeiros metais a serem aplicados foram o mercúrio e o paládio^{42,43,44}, posteriormente são relatadas aplicações de rutênio⁴⁵, cobre⁴⁶, prata⁴⁷, ferro⁴⁸, ouro e índio⁴⁹. Ainda mais recentemente, muita atenção vem sendo dada na ciclização de alquinonas, especialmente em se tratando de uma abordagem *one pot*, onde o composto contendo os grupos funcionais alcino e carbonila é preparado *in situ* e então ciclizado ao produto furânico final (**Esquema 10**)^{48,48,50,51,52,53}. Outros trabalhos ainda reportam a aplicação de metais de transição na formação de furanos a partir de álcoois propargílicos.^{54 55, 56}



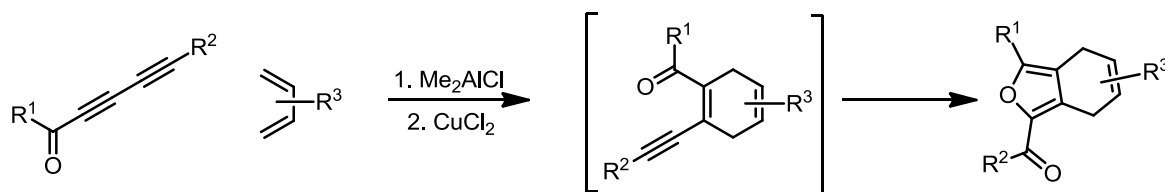
Esquema 9. Reações de formação de anéis furânicos partindo-se de alquinóis, alquinodióis, alenil cetonas e álcool propargílico na presença de metal de transição.



Eur. J. Org. Chem. 2012



Org. Lett. 2013

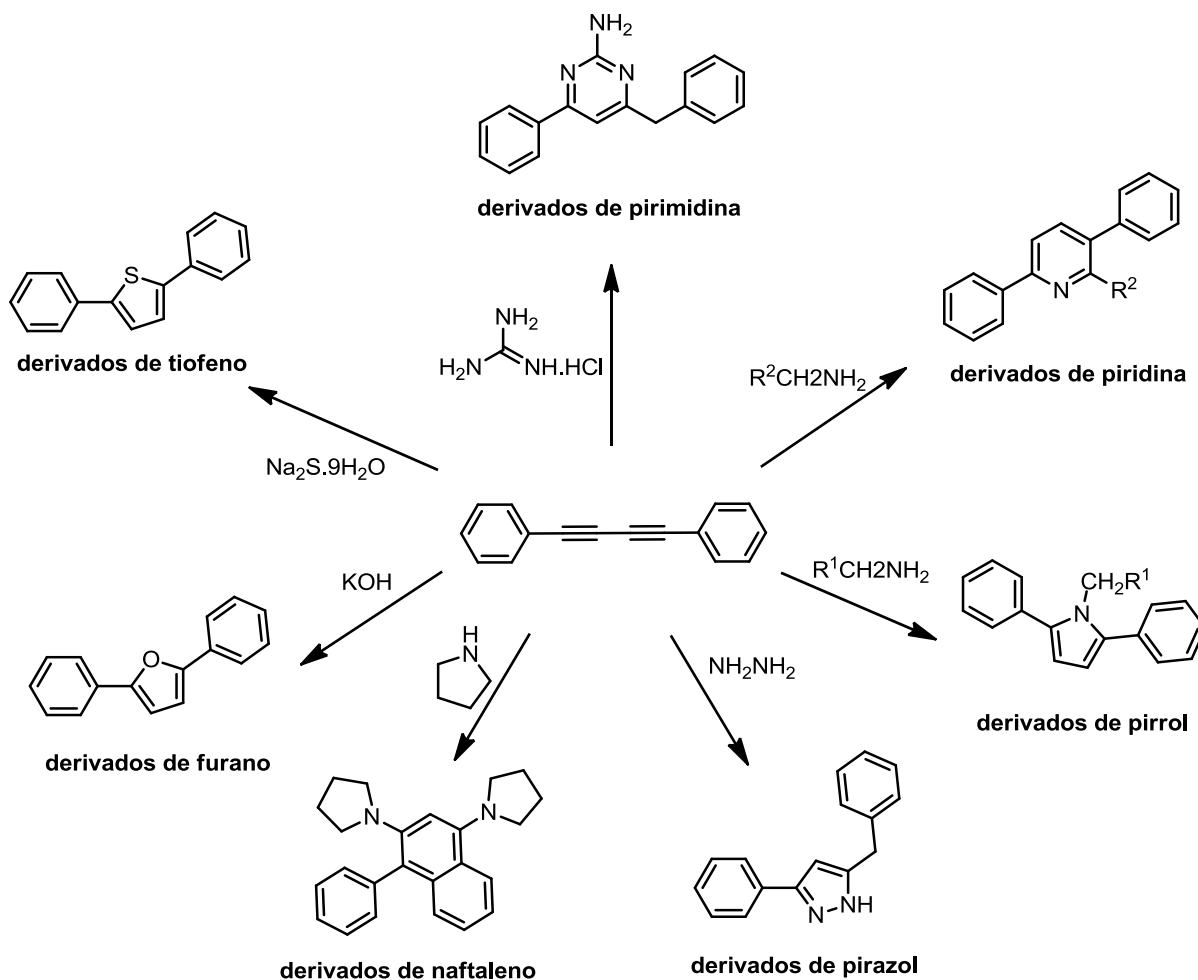


J. Org. Chem. 2017

Esquema 10. Exemplos de formação de derivados furânicos via abordagem *one pot*.

Recentemente, 1-3-diinos surgiram como intermediários versáteis na síntese de heterociclos. Sua descoberta em 1869 ocorreu quando Carl Glaser na Universidade de Bonn observou que fenilacetilídeo de cobre (I), quando exposto ao ar, sofre uma dimerização oxidativa branda a difenildiacetileno. A síntese original falhou em ganhar aplicação uma vez que partia do fenilacetilídeo de cobre isolado, um explosivo em potencial. A síntese de diacetilenos dicarbinóis a partir de alquinóis terciários em 1937 por Zalkind e Aizikovich e a formação de alcadiinodióis a partir de aquinóis primários e secundários em 1955 por Reppe demonstraram, entretanto, que o fenildiacetilídeo de cobre poderia ser gerado *in situ* com cloreto de cobre (I) e cloreto de amônio e sequencialmente oxidado ao difenildiacetileno.⁵⁷ Uma quantidade de abordagens para a síntese de furanos, tiofenos, pirróis e outros compostos cíclicos catalisados por um metal de transição utilizando difenildiacetilenos como material de partida tem sido relatada nos últimos anos.^{58,59} Alguns exemplos (**Esquema 11**) são a formação de bezoxazois substituídos através da clivagem de ligações C-C em 1,3-diinos com *o*-aminofenóis usando-se catalisadores de rutênio e paládio⁶⁰, a hidroaminação do tipo Cope para produzir pirazóis substituídos⁶¹ ou o uso de catalisadores de cobre para produzir furanos substituídos⁶², derivados de naftaleno N-

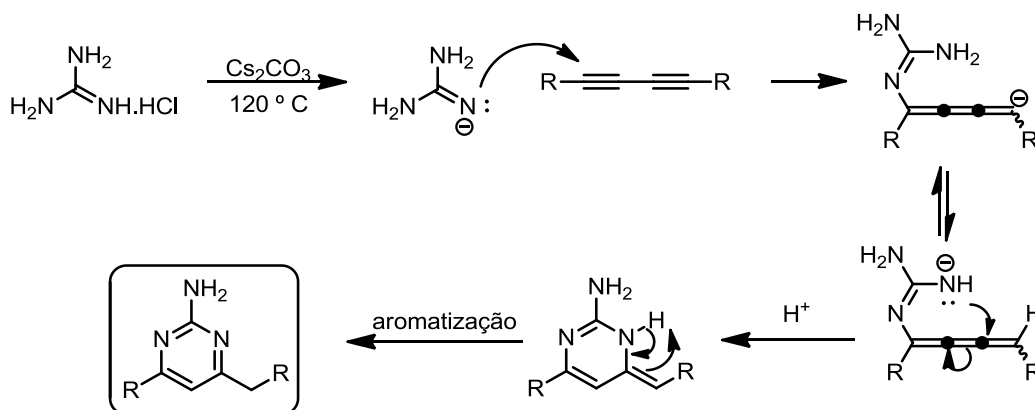
substituídos⁶³ e pirróis⁶⁴ partindo-se de 1,3-diinos e água, aminas cíclicas e aminas, respectivamente.



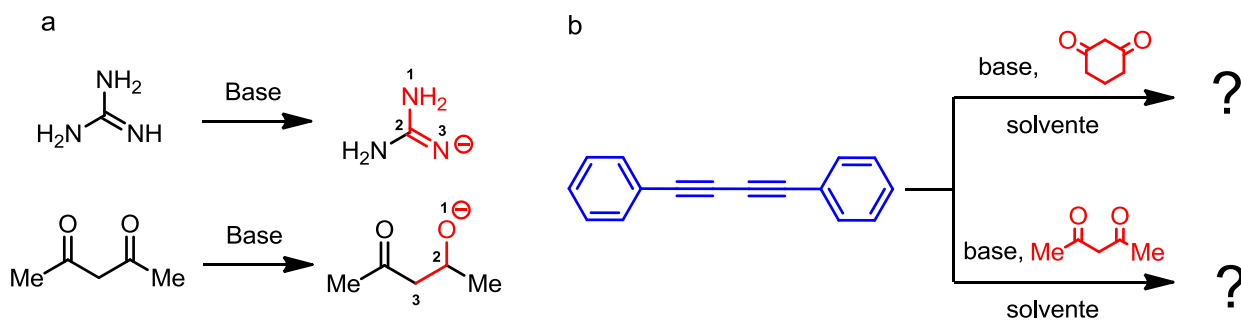
Esquema 11. Exemplos de heterociclos formados por reações de ciclização a partir de 1,4-diaril-1,3-diinos.

2. OBJETIVOS

Devido ao grande leque das possíveis atividades farmacológicas de furanos e seus derivados, sendo alguns poucos exemplos a antidepressiva, a analgésica e a antiarrítmica, tal classe de compostos se apresenta como alvos potenciais dentro da área da síntese orgânica. Um recente ramo de investigação é a aplicação de 1,3-diinos na formação de heterociclos, da qual um exemplo é o trabalho de Zhang e Colaboradores⁵⁸, onde a formação de pirimidinas a partir do ataque nucleofílico da guanidina a 1,4-diaril-1,3-diino (**Esquema 12**) é relatada. No presente trabalho, o estudo do possível ataque nucleofílico da 2,4-pentanona e da 1,3-ciclohexanodiona ao 1,4-diaril-1,3-diino é proposto (**Esquema 13**). O primeiro passo consiste na triagem da reação, variando-se as condições reacionais como natureza do solvente, temperatura e utilização de um catalisador a base de metal de transição. A relação dos sítios de ataque das dicetonas aqui propostas pode ser a mesma encontrada na guanidina (**Esquema 13**) – distância de duas ligações químicas – o que leva à expectativa da obtenção de um heterociclo contendo um átomo de oxigênio. Após a elucidação da estrutura através das técnicas de espectrometria de massas (MS) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN), tem-se como objetivo o desenvolvimento de uma abordagem *one pot sequencial*, na qual o 1,4-diaril-1,3-diino é preparado e em seguida, a dicetona, a base e quaisquer outros reagentes necessários são adicionados ao meio reacional, e o mesmo levado às condições reacionais necessárias para a promoção do ataque nucleofílico e formação do produto final. Após a otimização das condições, objetiva-se a aplicação do método a uma série de diinos e dicetonas a fim da averiguação do escopo reacional.



Esquema 12. Ataque da guanidina a diino e formação de pirimidina. ⁵⁸

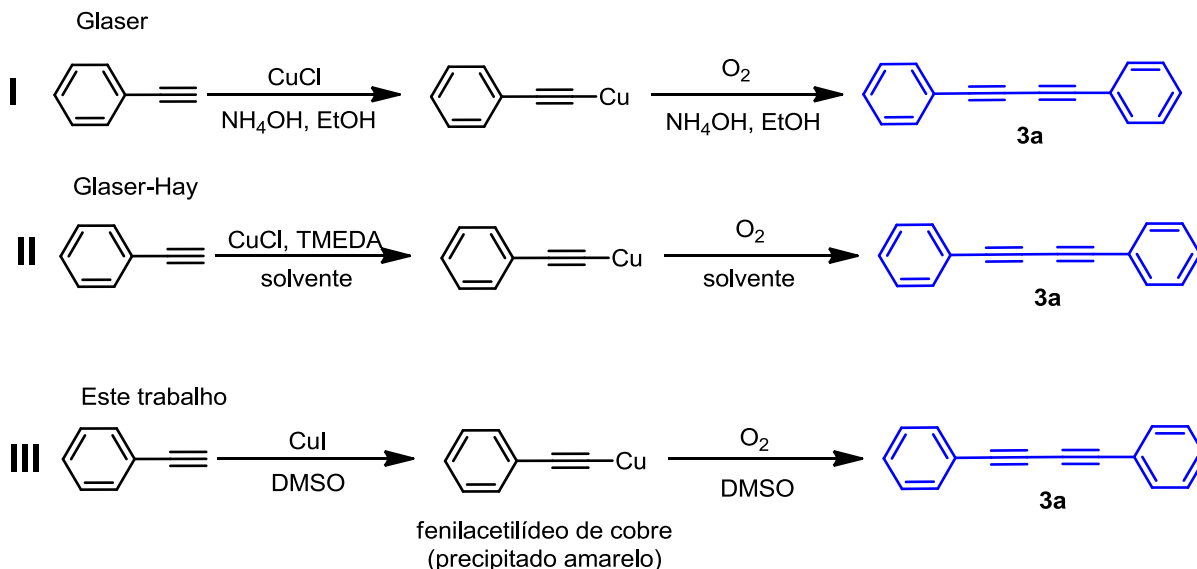


Esquema 13. a) Comparação dos sítios de ataque da guanidina e da 2,4-pentanodiona e b) possível reação entre 1,4-diaril-1,3-diino e 1,3-ciclohexanodiona ou 2,4-pentanodiona.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Preparação do 1,4-diaril-1,3-diino e estudo de seu ataque nucleofílico por dicetonas

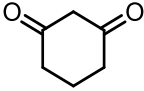
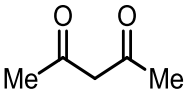
O primeiro passo para a execução do trabalho foi a preparação do 1,4-diaril-1,3-diino (**3a**) através de uma variante da reação de homo acoplamento de Glaser utilizando-se iodeto de cobre como catalizador e DMSO como solvente e ligante (**Esquema 14**).^{65,66} Geralmente, uma amina como piridina ou TMEDA é empregada como ligante para o metal de transição usado como catalisador com o intuito do aumento da solubilidade dos reagentes e, conseqüentemente, da aceleração da reação (reação de Glaser-Hay)⁵⁷. Com a adição do iodeto de cobre ao DMSO, ocorre o aparecimento de uma coloração verde, a qual se intensifica em poucos segundos a um verde escuro, indicando que o metal está sendo coordenado pelo solvente.^{65,66} Com a formação do complexo de cobre-DMSO indicado pelo aparecimento da coloração verde, nenhuma amina foi adicionada ao meio reacional com o intuito de averiguar a possível atividade catalítica do complexo formado na síntese do 1,4-diaril-1,3-diino. Com a adição do fenilacetileno ao frasco reacional, ocorre, rapidamente, a mudança da coloração de verde escuro para amarelo, fenômeno que indica a atividade catalítica esperada e a formação do fenilacetilídeo de cobre, o qual precipita na forma de um sólido amarelo e é consecutivamente oxidado de forma branda – lentamente – por oxigênio molecular ao composto **3a**.^{67,68}



Esquema 14. Formação do fenilacetilídeo de cobre (I) e sua oxidação a 1,4-diaril-1,3-diino (**3a**).

Após a formação do 1,4-diaril-1,3-diino (**3a**), o mesmo foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se sílica como fase estacionária e hexano como fase móvel (o bruto reacional foi purificado sem prévia evaporação do DMSO). O composto foi isolado como um sólido cristalino com estrutura na forma de agulhas e rendimento de 88 %. A seguir foram testadas diferentes condições reacionais (natureza do solvente, presença ou não de um agente catalisador, aplicação ou não de temperatura e pHs ácidos e básicos - **Tabela 1**) em uma triagem da possível reação de ataque nucleofílico da 1,3-ciclohexanodiona e da 2,4-pentanodiona ao 1,4-diaril-1,3-diino (**3a**). As tentativas levaram, de forma geral, à recuperação do material de partida. A exceção foi a condição usando-se um meio basificado em DMSO por carbonado de cézio a uma temperatura de 110 °C (**Tabela 1 - Entrada 8**), a qual levou a obtenção de um composto de nova estrutura com um rendimento de 15%. O passo seguinte do trabalho se consiste, portanto, na análise dos espectros de RMN 1D e 2D (¹H-RMN, ¹³C-RMN, COSY, HSQC, HMBC) e de espectrometria de massas (MS) para a proposta da estrutura do composto.

Tabela 1. Condições testadas visando o ataque nucleofílico da 1,3-ciclohexanodiona e da 2,4-pentanodiona ao 1,4-diaril-1,3-diino (**3a**).

Nucleófilo	Entrada	Base	Solvente	Aditivos/ Temperatura	resultado
	1	Cs ₂ CO ₃	Água	CuI	m.p
	2	Na ₂ CO ₃	Água	CuI	m.p
	3	-	Tampão acético (pH 4)	CuI	m.p
	4	Cs ₂ CO ₃	água	-	m.p
	5	-	Tampão Acético (pH 4)	-	m.p
	6	Na ₂ CO ₃	Água	-	m.p
	7	Cs ₂ CO ₃	Água	Δ	m.p
	8	Cs ₂ CO ₃	DMSO	Δ	Novo composto
	9	Benzilamina	Água	CuI	m.p
	10	Cs ₂ CO ₃	Água	CuI	m.p
	11	Cs ₂ CO ₃	Água	Δ	m.p
	12	Cs ₂ CO ₃	DMSO	Δ	m.p
	13	benzilamina	Água	CuI	m.p

* m.p: material de partida

As reações foram realizadas utilizando-se 3mL de água ou DMSO, 48 mg (0,24 mmol) de 1,4-diaril-1,3-diino, 157 mg (0,48 mmol) de carbonato de cézio, 51 mg (0,48 mmol) de carbonato de sódio, 30 mg (0,26 mmol) de 1,3-ciclohexanodiona ou 35 µL (0,34 mmol) de 2,4-pentanodiona e 3 mg (0,016 mmol) de iodeto de cobre.

A Análise do espectro de massas (**Figura 2**) obtido por ionização por eletrospray indica uma razão massa/carga (m/z) de 315,1278 daltons para o composto na forma protonada, a qual corresponde à soma das massas de todos os prótons, nêutrons e elétrons da molécula dividida pelo valor de sua carga. Na técnica de eletrospray são observadas, geralmente, moléculas monocarregadas, de modo que o valor da razão m/z pode ser tomado como o valor exato da massa da molécula protonada. Com a subtração da massa de um próton, temos um valor de massa nominal de 314 daltons, correspondente à soma das massas nominais individuais do 1,4-diaril-1,3-diino (202 daltons) e da 1,3-ciclohexanodiona (112 daltons). Na análise do espectro de ¹H-RMN (**Figura 3**), observam-se três sinais multipletos referentes a hidrogênios aromáticos nas regiões de 7,67 – 7,63 ppm, 7,44 – 7,36 ppm e 7,32 – 7,25 ppm, dois singletos em 6,42 e 6,25 ppm referentes a hidrogênios ligados a carbonos olefínicos tri substituídos, já que neste sistema hidrogênios geminais se expressariam como dubletos com valores de acoplamento entre 0 e 3 Hz no espectro e hidrogênios vicinais seriam expressos como dubletos com valores de acoplamento

de 12 a 18 Hz caso a geometria da ligação dupla fosse E e de 6 a 12 Hz caso a geometria da ligação dupla fosse Z. Também são observados um tripleto em 2,98 ppm com uma constante de acoplamento de 6,79 Hz, um tripleto em 2,61 ppm com uma constante de acoplamento de 6,48 Hz e um quinteto em 2,35 ppm com uma constante de acoplamento de 6,48 Hz referentes a três grupos metilênicos ligados linearmente. No espectro de ^{13}C -RMN (**Figura 4**), observam-se um sinal de carbono de carbonila em 205,09 ppm, treze sinais de carbonos aromáticos compreendidos entre 157,55 e 122,14 ppm, um sinal de carbono olefínico em 107,51 ppm, e três sinais de carbonos metilênicos em 38,68 ppm, 33,31 ppm e 25,63 ppm respectivamente. Sendo a análise dos espectros de RMN 1D insuficiente para a elucidação completa da estrutura, o passo seguinte do trabalho se consistiu na análise de todos os possíveis caminhos reacionais, de seus produtos finais e dos espectros de RMN-COSY, RMN-HSQC e RMN-HMBC do produto obtido.

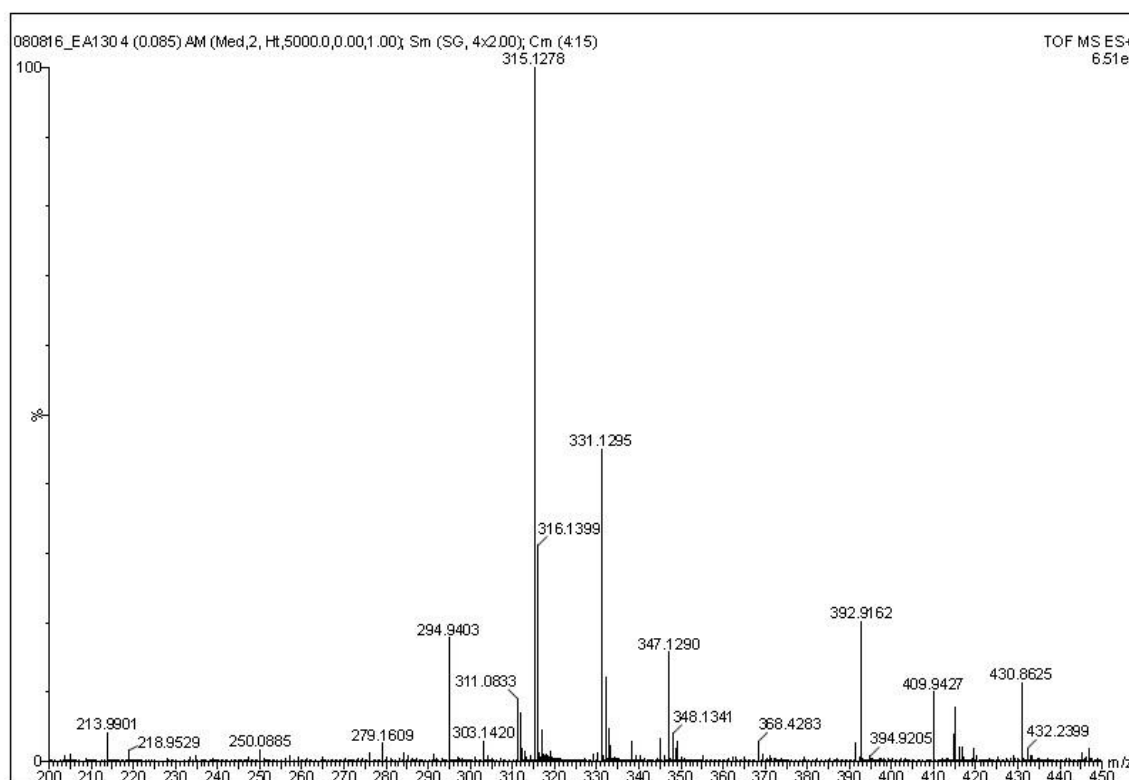


Figura 2. Espectro de massas do produto obtido.

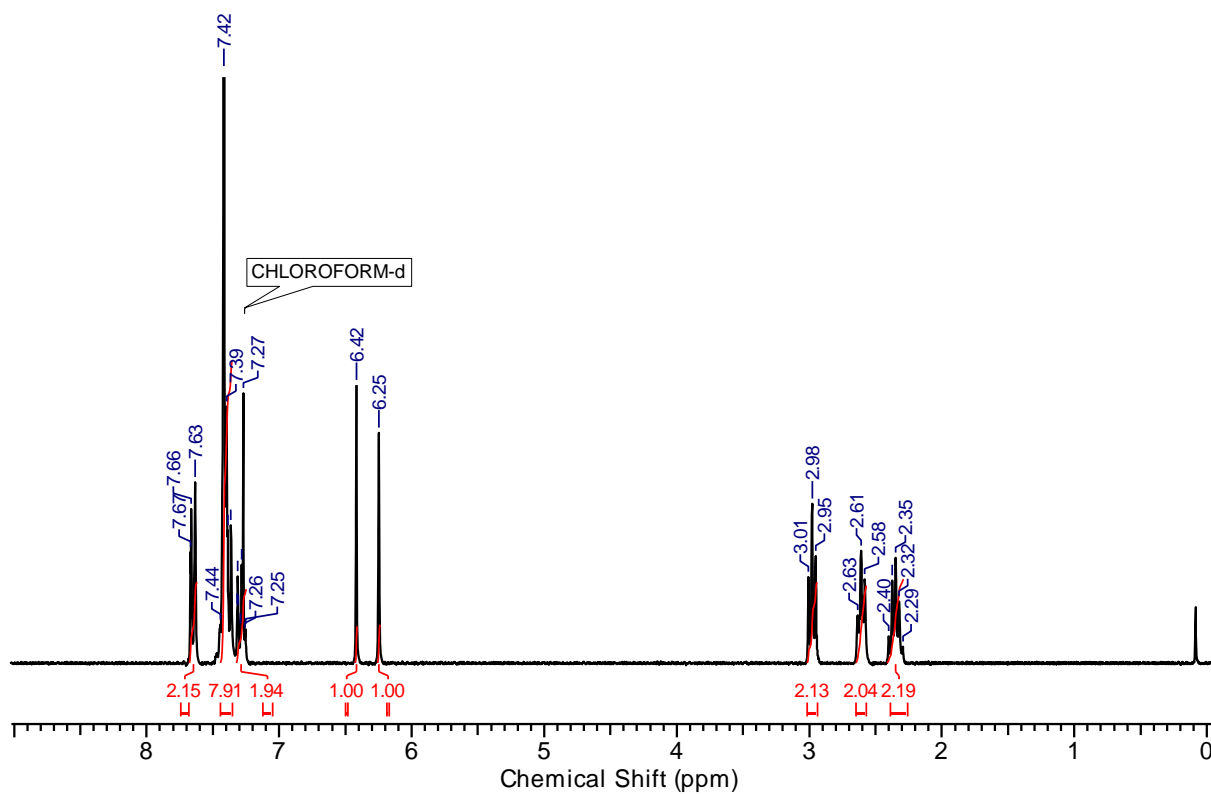


Figura 3. Espectro de ^1H -RMN do produto obtido.

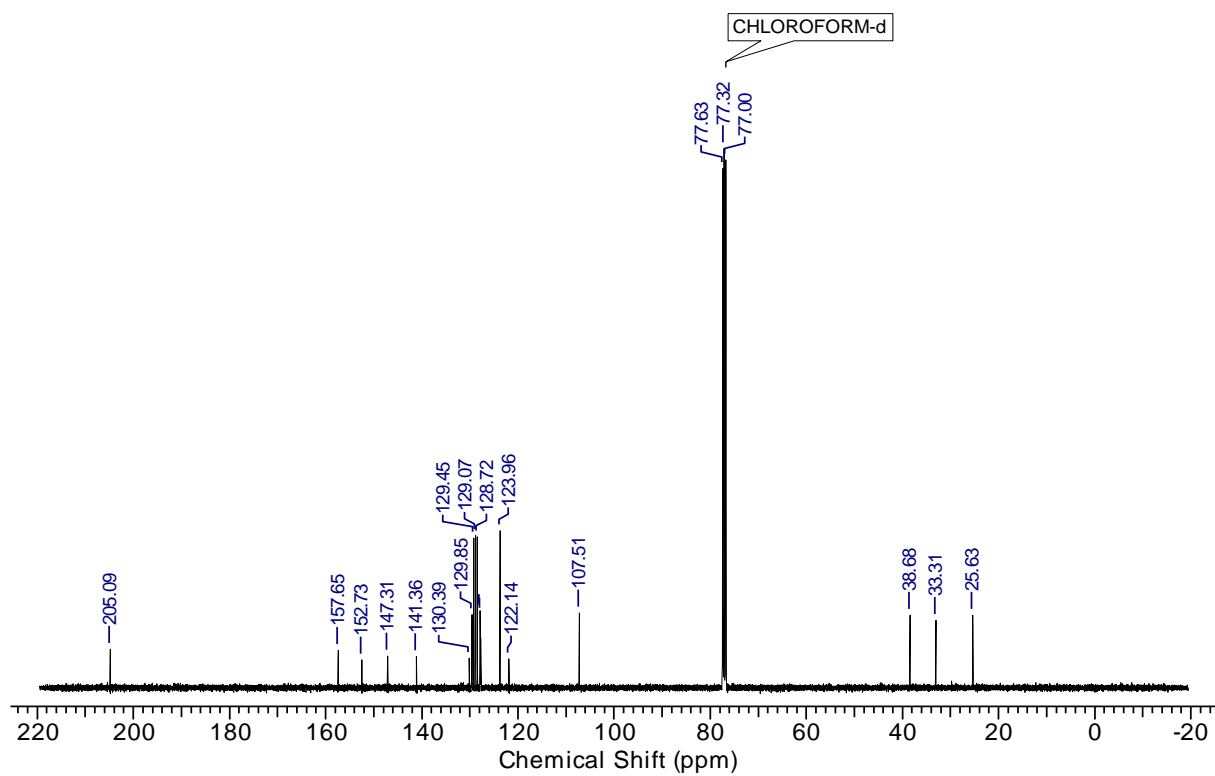
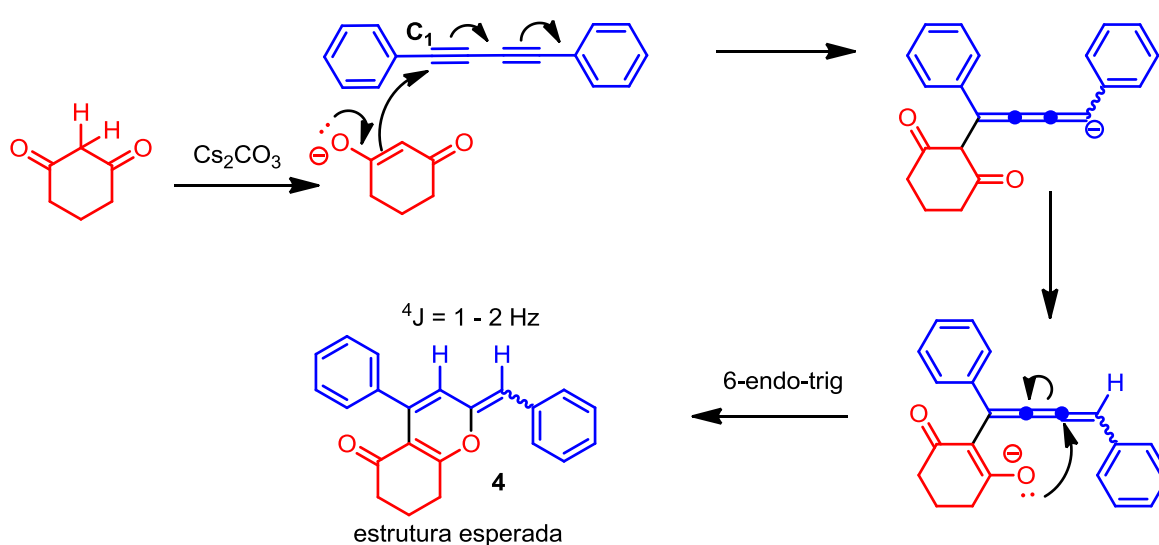


Figura 4. Espectro de ^{13}C -RMN do produto obtido.

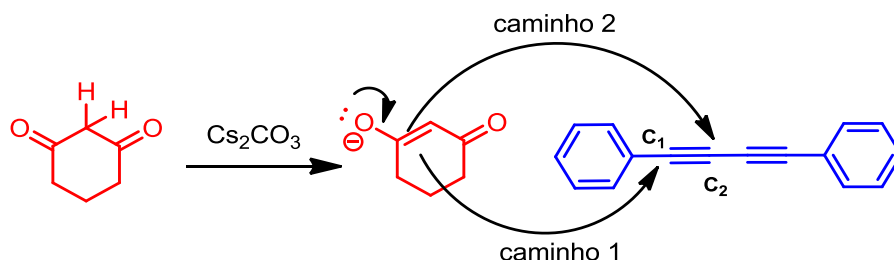
3.2. Investigação do mecanismo e análise dos espectros de RMN 2D.

De acordo com o trabalho de Zhang e Colaboradores⁵⁸ – formação de pirimidinas a partir do ataque nucleofílico da guanidina ao 1,4-diaril-1,3-diino em DMSO basificado por carbonato de cério a 120 °C -, esperava-se a formação de um composto pirânico (**4**) (**Esquema 15**). Nesse processo, a 1,3-diciclohexanodiona, após a sua desprotonação pelo carbonato de cério, deveria atacar o 1,4-diaril-1,3-diino na posição do carbono acetilênico α ao grupo fenila (**C**₁) levando a um intermediário alenila que, após desprotonar de forma intramolecular pela segunda vez a dicetona, sofre um segundo ataque nucleofílico em uma ciclização do tipo 6-endo-trig que de acordo com as regras de Baldwin é desfavorecida. Um ponto a ser destacado é que, caso o composto pirânico fosse formado, o mesmo apresentaria dois hidrogênios olefínicos a uma distância de quatro ligações químicas entre si, o que seria expresso como dois sinais dubletos com uma constante de acoplamento no valor entre 1 e 2 Hz no espectro de ¹H-RMN. Devido aos indícios de uma estrutura esperada incorreta, foram analisados todos os caminhos reacionais possíveis, tendo em consideração as regras de Baldwin⁶⁹ – guia de ciclização de moléculas alifáticas baseado em fatores estereoeletrônicos -, mas não excluindo as estruturas desfavorecidas por elas, já que a formação da pirimidina na qual o atual trabalho se baseia vai contra as mesmas.



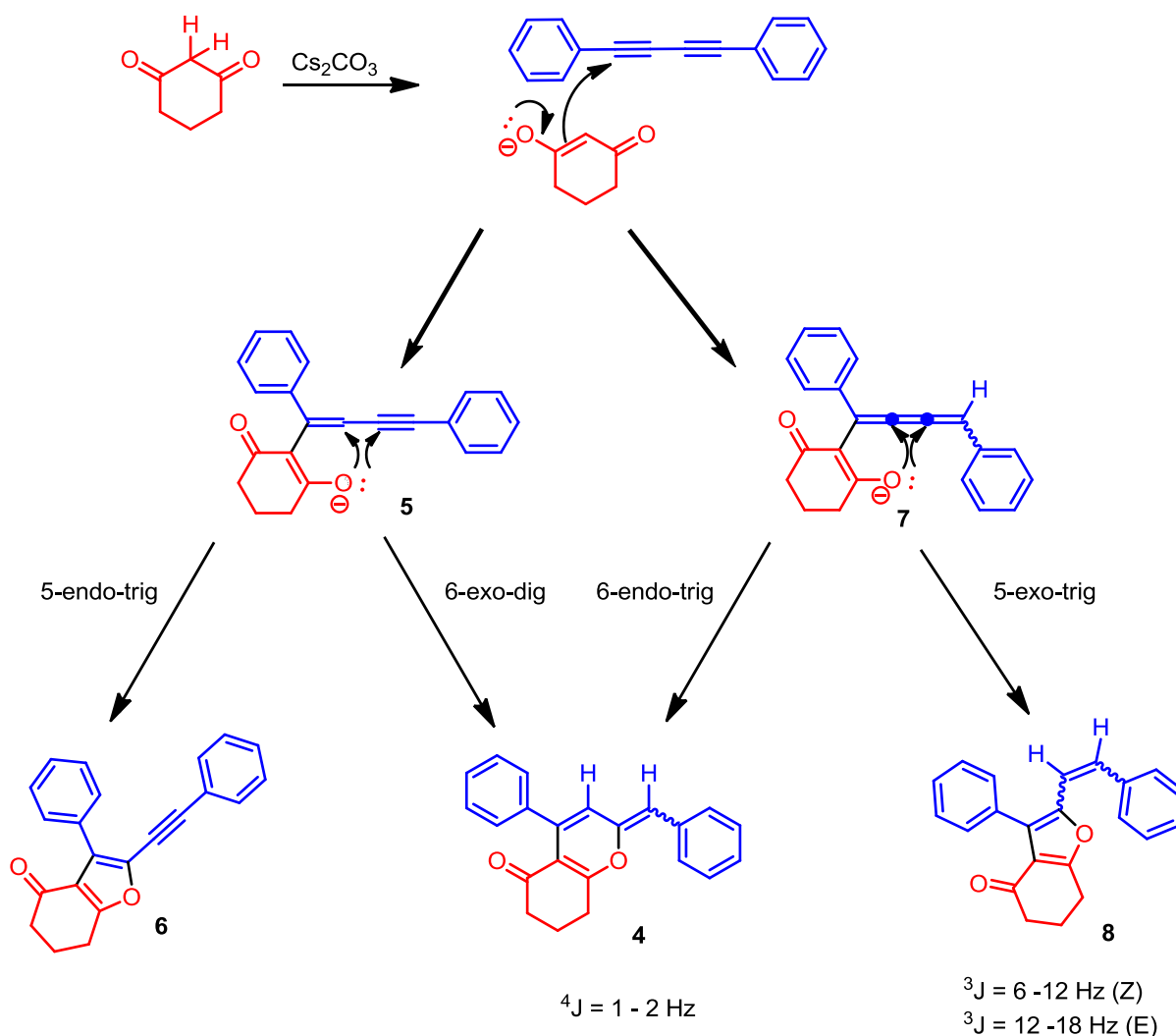
Esquema 15. Proposta de mecanismo de formação de composto pirânico baseado no trabalho de Zhang e colaboradores.

A 1,3-ciclohexanodiona desprotonada apresenta dois possíveis sítios de ataque: o carbono metilênico entre as duas funções cetonas ou o átomo de oxigênio de uma de suas carbonilas. O 1,4-diaril-1,3-diino, por sua vez, também apresenta dois possíveis sítios eletrofílicos – representados no **Esquema 16** por **C₁** e **C₂**.



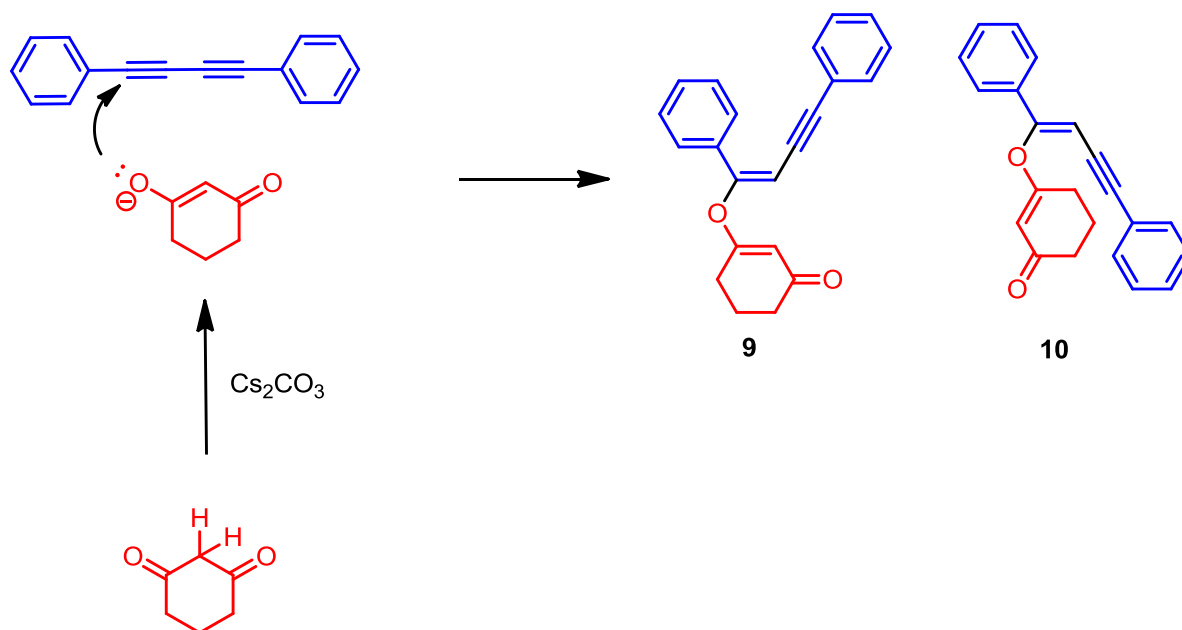
Esquema 16. Dois possíveis sítios de ataque da 1,3-ciclohexanodiona ao 1,4-diaril-1,3-diino.

O ataque da 1,3-diciclohexanodiona pelo carbono ao 1,4-diaril-1,3-diino em **C₁** (**Esquema 17**), levaria ao intermediário **5**, o qual poderia sofrer duas ciclizações, a do tipo 5-endo-trig que levaria ao composto **6**, o que é desfavorecido pelas regras de Baldwin, além da estrutura não apresentar os hidrogênios olefínicos indicados no espectro de ^1H -RMN e a do tipo 6-exo-dig que é permitida pelas regras de Baldwin, mas leva ao composto pirânico **4** inicialmente esperado, o qual não poderia ser a estrutura proposta, pois deveria apresentar um acoplamento entre seus hidrogênios olefínicos com um valor entre 1 e 2 Hz no espectro de ^1H -RMN. O ataque da 1,3-diciclohexanodiona pelo carbono ao 1,4-diaril-1,3-diino em **C₁** poderia também levar a um intermediário alenila **7**. Este, após desprotonar o carbono α -carbonílico pela segunda vez, pode sofrer duas heterociclizações. A primeira seria do tipo 5-exo-trig, a qual é favorecida pelas regras de Baldwin, mas levaria a formação de um sistema olefínico di-substituído (**8**), o qual seria expresso no espectro de ^1H -RMN como um duplete nos sinais de hidrogênios oléfínicos com um valor de acoplamento na faixa de 6 a 12 Hz, caso a geometria da ligação dupla fosse Z, e de 12 a 18 Hz no caso de uma geometria E. A heterociclização do tipo 6-endo-trig é desfavorecida e levaria ao composto pirânico **4** inicialmente esperado.



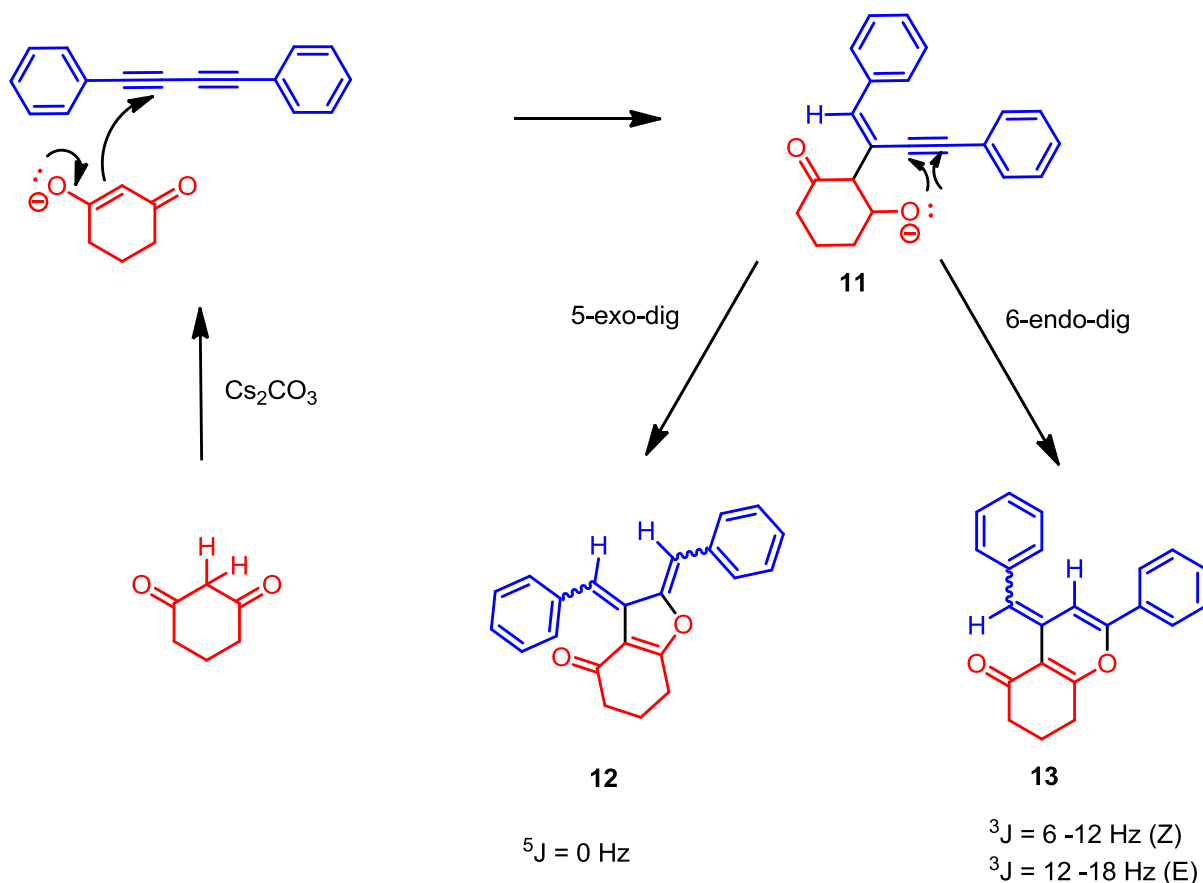
Esquema 17. Ataque da 1,3-ciclohexanodiona pelo carbono ao **C₁** do 1,4-diaril-1,3-diino e formação de três possíveis heterociclos.

Um outro possível ataque após a desprotonação da dicetona seria através do oxigênio do enolato ao **C₁** (**Esquema 18**), o qual levaria à transformação de uma das funções enino em olefina. Essa, por sua vez, poderia apresentar tanto a geometria Z, quanto a geometria E. Em ambos os casos, as estruturas não poderiam ser a da substância sintetizada, visto que possuem apenas um hidrogênio olefínico.



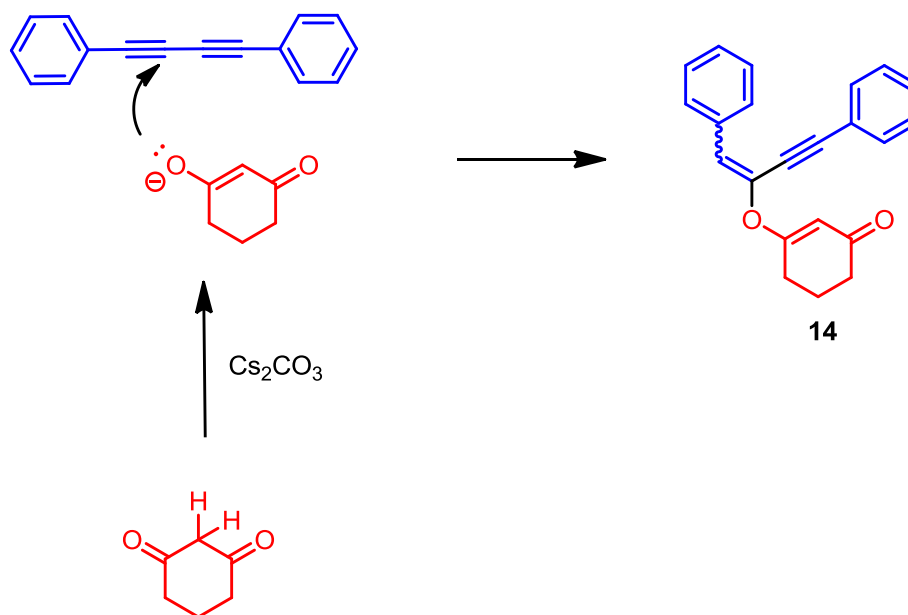
Esquema 18. Ataque da 1,3-ciclohexanodiona pelo oxigênio ao **C**₁ do 1,4-diaril-1,3-diino com formação de duas possíveis estruturas.

O ataque da 1,3-diciclohexanodiona pelo carbono em **C**₂ levaria ao intermediário **11** (**Esquema 19**). Este também poderia sofrer duas heterociclicações. A primeira do tipo 5-exo-dig, permitida pelas regras de Baldwin, levaria ao composto furânico **12**, o qual possui dois hidrogênios olefínicos a uma distância de 5 ligações química entre si. Logo, espera-se dois singletos como sinais dos hidrogênios olefínicos no espectro de ¹H-RMN, já que comumente a esta distância não são observados acoplamentos. A segunda, do tipo 6-endo-dig, é desfavorecida pelas regras de Baldwin e levaria a um composto pirânico **13** muito semelhante ao composto pirânico **4** inicialmente esperado e então refutado; a diferença em suas estruturas recai simplesmente em quais carbonos o carbono e o oxigênio, originalmente da 1,3-ciclohexanodiona, estão ligados.



Esquema 19. Ataque da 1,3-ciclohexanodiona ao **C₂** do 1,4-diaril-1,3-diino, seguida da heterociclicização do tipo 5-exo-dig ou 6-endo-dig.

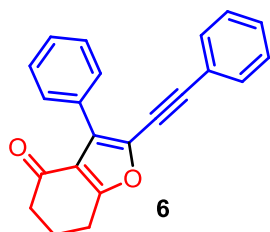
Como último modelo mecanístico, temos o ataque da 1,3-ciclohexanodiona pelo oxigênio ao 1,4-diaril-1,3-diino na posição **C₂** (**Esquema 20**), o qual levaria à transformação de uma das funções enino a olefina. Um segundo ataque nucleofílico não seria possível, visto que a posição α -carbonila passível de ser desprotonada se encontra muito distante do sítio a ser atacado, inviabilizando a heterociclicização.



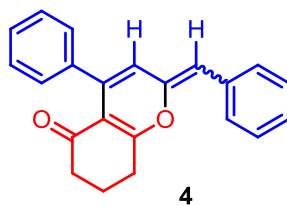
Esquema 20. Ataque da 1,3-ciclohexanodiona pelo oxigênio ao **C₂** do 1,4-diaril-1,3-diino.

As estruturas provindas da análise de todos os caminhos mecanísticos possíveis estão resumidas no **Figura 5**. Dentre todas, a melhor candidata para o composto sintetizado é a estrutura **12**, pois seus hidrogênios olefínicos estão a uma distância de cinco ligações químicas entre si. Sinais de acoplamento entre prótons a uma distância de cinco ligações químicas não são normalmente observadas nos espectros de ^1H -RMN. A esta distância é descartada a possibilidade de sinais dubletos no espectro e espera-se a observação de dois singletos. Contudo, no espectro de ^{13}C -RMN (**Figura 4**), observam-se treze sinais de carbono aromático e apenas um sinal de carbono olefínico. Tal fato coloca em suspeita a estrutura **12**, dado que essa apresenta dois carbonos olefínicos. Com a estrutura ainda indefinida, passou-se à análise dos espectros de RMN 2D (COSY, HSQC, HMBC).

ataque inicial ao carbono 1 (C₁)

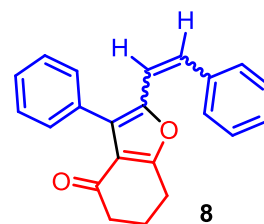


5-endo-trigo
(desfavorecida)



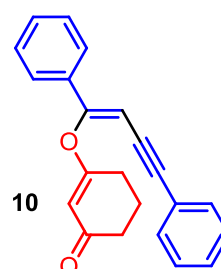
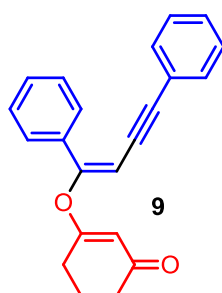
$^4J = 1 - 2 \text{ Hz}$

6-exo-dig
(favorecida)
ou
6-endo-trig
(desfavorecida)

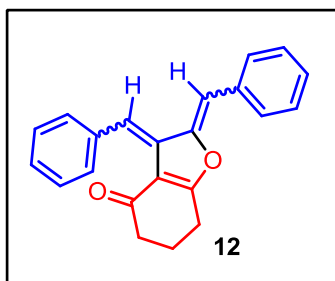


$^3J = 6 - 12 \text{ Hz (Z)}$
 $^3J = 12 - 18 \text{ Hz (E)}$

5-exo-trig
(favorecida)

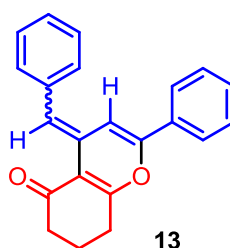


ataque inicial ao carbono 2 (C₂)



5-exo-dig
(favorecida)

$^5J = 0 \text{ Hz}$



6-endo-dig
(desfavorecida)

$^3J = 6 - 12 \text{ Hz (Z)}$
 $^3J = 12 - 18 \text{ Hz (E)}$

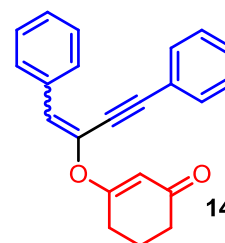


Figura 5. Estruturas possíveis de acordo com a análise mecanística e suas especificações de acordo com as regras de Baldwin.

No espectro de RMN-COSY (**Figura 6**) - o qual mostra correlações de acoplamento entre hidrogênios geminais e vicinais -, pode-se determinar quais prótons acoplam entre si. Os picos na diagonal correspondem a coordenadas de frequências iguais nos dois eixos do espectro, os demais sinais são denominados picos cruzados e indicam acoplamentos entre diferentes prótons, os quais podem ser

identificados através de suas coordenadas de frequência. Na região expandida de 7.1 a 7.7 ppm, observam-se três picos cruzados correspondentes às relações de acoplamento entre as três espécies de prótons aromáticos da molécula. Na região expandida de 2.0 a 3.4 ppm, observam-se picos cruzados de coordenadas (2,98 ppm, 2,35 ppm) e (2,61 ppm, 2,35 ppm) correspondentes a cadeia linear de três carbonos metilênicos ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).

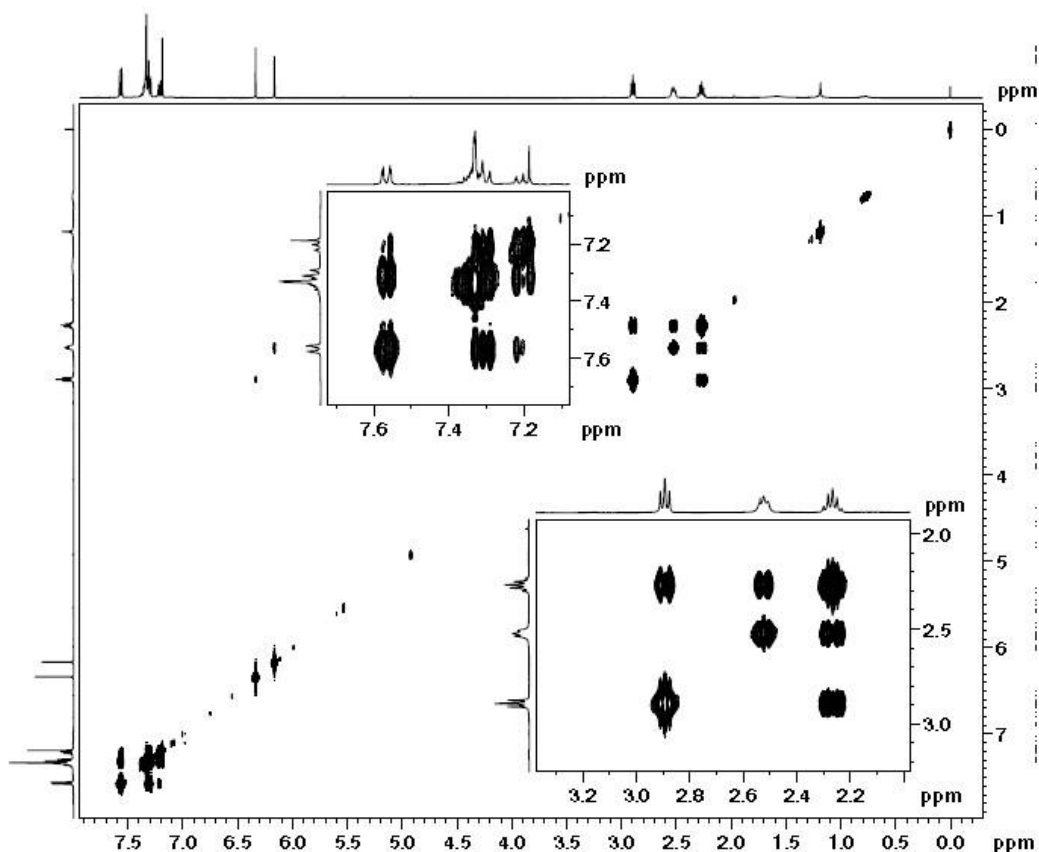


Figura 6. Espectro de RMN – COSY do produto obtido.

No espectro de RMN-HSQC (**Figura 7**) pode-se determinar quais hidrogênios estão ligados a quais carbonos. Observa-se na região expandida de 0 a 3.5 ppm para o espectro de hidrogênio e de 0 a 50 ppm para o espectro de carbono que os três sinais de hidrogênios metilênicos estão ligados a carbonos saturados em 38,36 ppm, 32,99 ppm e 25,31 ppm. Na região expandida de 6.1 a 7.6 ppm para o espectro de próton e de 100 a 135 ppm para o espectro de carbono, observamos que os grupos de sinais aromáticos entre 7.2 e 7.6 ppm estão ligados a carbonos de hibridização sp^2 aromáticos. Entretanto, ao se analisar os hidrogênios olefínicos em 6.25 ppm e 6.42

ppm, constata-se que um deles está ligado a um carbono de hibridização sp^2 olefínico (107,19 ppm) e o outro em um carbono de hibridização sp^2 aromático (na região de 130 ppm), o que reitera a incompatibilidade da estrutura **12** com os dados obtidos.

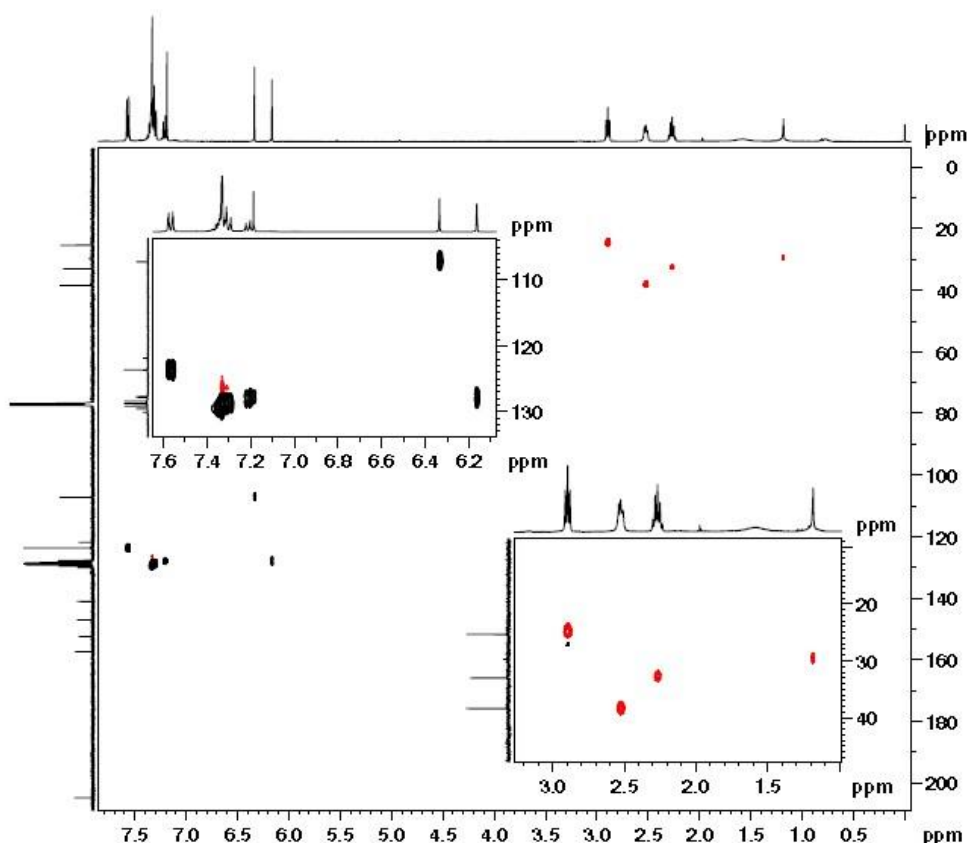


Figura 7. Espectro de RMN – HSQC do produto obtido.

No espectro de RMN-HMQC (**Figura 8**) podemos observar todas as correlações de acoplamento presentes na estrutura a uma distância de duas ligações químicas ou mais. Os sinais a serem destacados nesse espectro são os referentes aos hidrogênios de deslocamento químico 2,98 ppm e 2,61 ppm. Esses acoplam com o carbono em 157,33 ppm característico de carbono aromático, o que seria impossível caso a estrutura do composto fosse a **12** - os prótons estariam muito distantes dos anéis aromáticos. Devido a incompatibilidade das estruturas propostas (**Figura 5**) com as informações adquiridas dos espectros de RMN 1D e 2D, recorreu-se a tentativa da cristalização do composto obtido e sua análise por difração de raios X de monocristal.

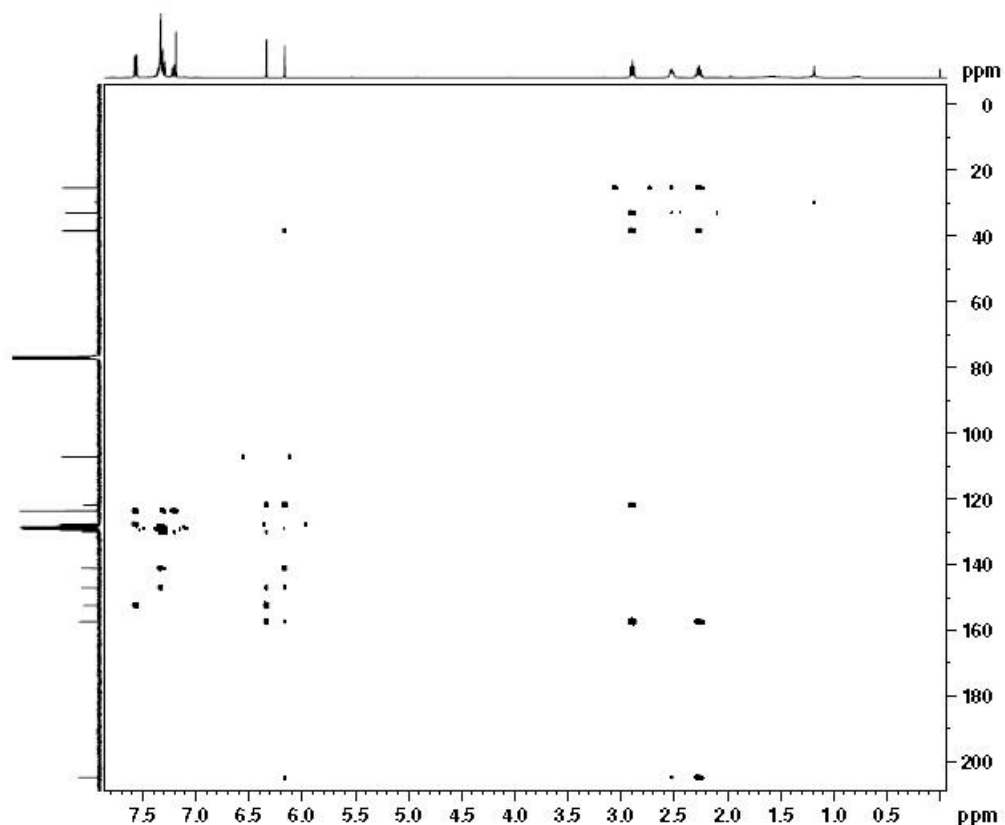


Figura 8. Espectro de RMN – HMBC do produto obtido.

3.3. Análise por difração de raios X de monocristal.

Para a elucidação da estrutura, recorreu-se a técnica de difração de raios X de monocristal. Para isso, uma quantidade pura da amostra foi dissolvida em uma mistura de acetona e água na proporção 1:1 e deixada em repouso por algumas semanas. Cristais foram obtidos e analisados no equipamento BRUKER APEX CCD DETECTOR DIFFRACTOMETER; os dados foram processados através do programa Shelxl. Abaixo encontra-se a figura com a disposição dos átomos gerada.

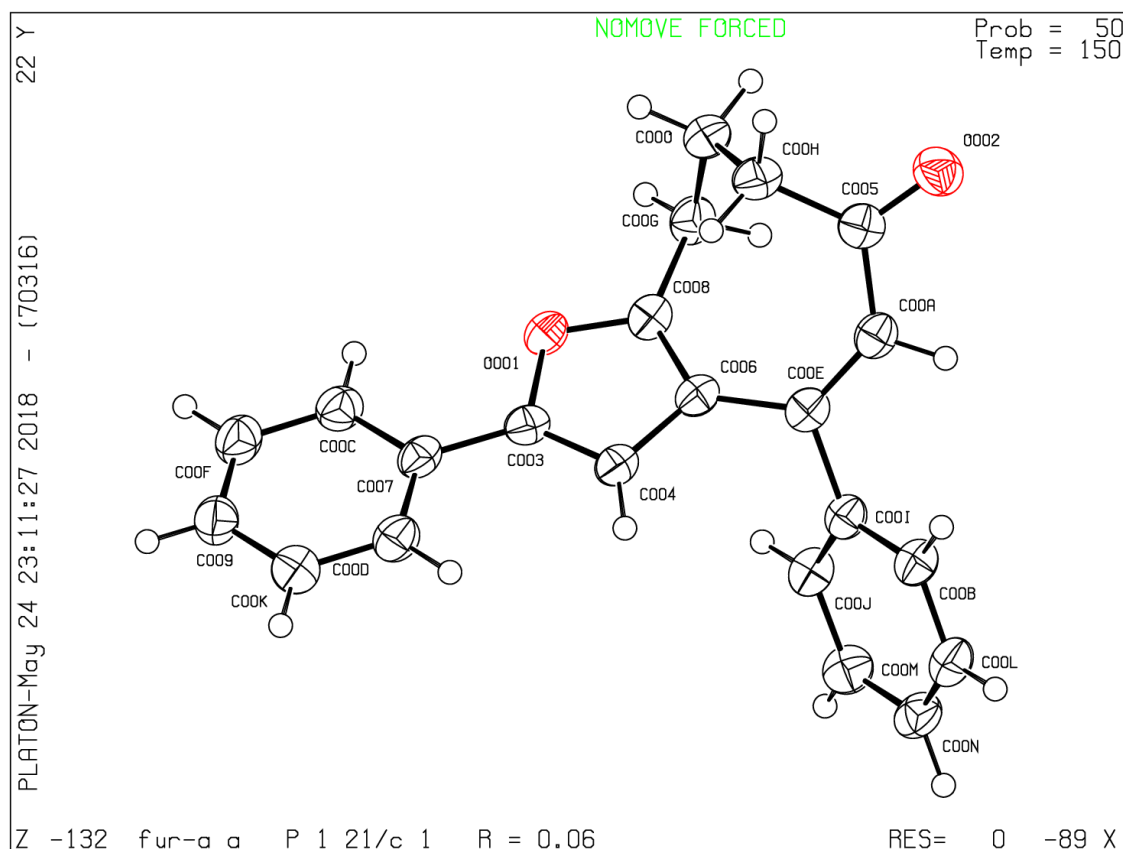


Figura 9. Imagem da estrutura do furano sintetizado gerada através do programa shelx.

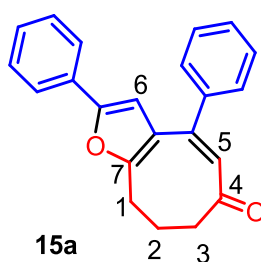
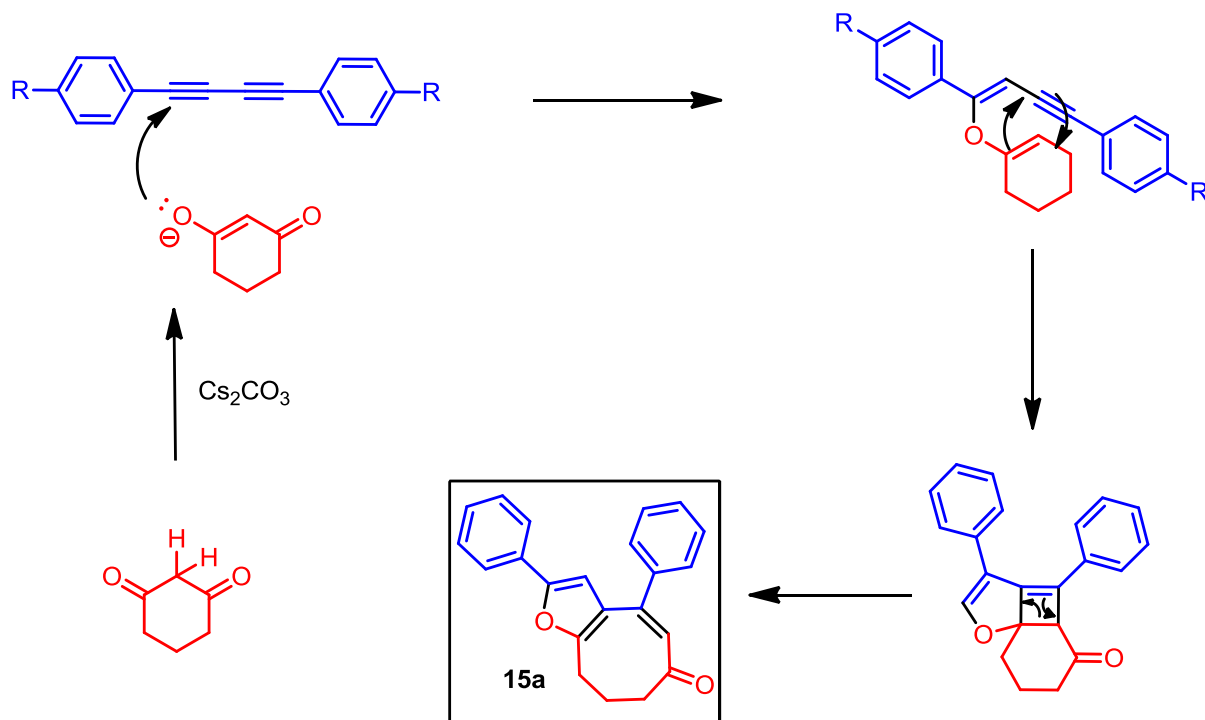


Figura 10. Estrutura do composto formado pelo ataque nucleofílico da 1,3-ciclohexanodiona ao 1,4-diaril-1,3-diino.

Na **Figura 10** observa-se a estrutura do composto obtido através da reação de adição nucleofílica da 1,3-diciclohexanodiona ao 1,4-diaril-1,3-diino. No espectro de ^1H -RMN (**Figura 3**), observam-se três sinais em 2,98 ppm, 2,61 ppm e 2,35 ppm correspondentes aos três carbonos numerados de 1 a 3. O sinal em 6,42 ppm

corresponde ao hidrogênio ligado ao carbono número **6** – espera-se um maior deslocamento químico em comparação ao hidrogênio de carbono sp^2 olefínico por se tratar de um carbono aromático e sua densidade negativa ser delocalizada na molécula por ressonância. O sinal em 6,25 ppm corresponde ao hidrogênio ligado ao carbono número **5** e os demais sinais – aromáticos – nas regiões de 7,67 – 7,63 ppm, 7,44 – 7,36 ppm e 7,32 – 7,25 ppm correspondem aos hidrogênios dos dois grupos fenilas presentes na molécula. No espectro de ^{13}C -RMN (**Figura 4**), observam-se um sinal de carbono carbonílico em 205,09 ppm correspondente ao carbono número **4**, treze sinais de carbonos aromáticos compreendidos entre 157,55 – 122,14 ppm, um sinal de carbono olefínico em 107,51 ppm correspondente ao carbono número **5**, e três sinais de carbonos metilênicos em 38,68 ppm, 33,31 ppm e 25,63 ppm correspondentes aos carbonos de **1** a **3**. No espectro de RMN-COSY (**Figura 6**), na região expandida de 7.1 a 7.7 ppm, observam-se três picos cruzados correspondentes às relações de acoplamento entre os prótons aromáticos da molécula. Na região expandida de 2.0 a 3.4 ppm, observam-se picos cruzados de coordenadas (2,98 ppm, 2,35 ppm) e (2,61 ppm, 2,35 ppm) correspondentes a cadeia linear de carbonos **1, 2** e **3**. No espectro de RMN-HSQC (**Figura 7**) pode-se observar na região expandida de 0 a 3.5 ppm para o espectro de hidrogênio e de 0 a 50 ppm para o espectro de carbono que os três sinais de hidrogênios metilênicos estão ligados a carbonos saturados em 38,36 ppm, 32,99 ppm e 25,31 ppm, correspondendo ao fragmento linear dos carbonos **1, 2** e **3**. Na região expandida de 6.1 a 7.6 ppm para o espectro de próton e de 100 a 135 ppm para o espectro de carbono, observa-se que os grupos de sinais aromáticos entre 7.2 e 7.6 ppm estão ligados a carbonos de hibridização sp^2 aromáticos. Ao se analisar os hidrogênios olefínicos em 6.25 e 6.42 ppm, constata-se que um deles está ligado a um carbono de hibridização sp^2 olefínico (107,19 ppm) correspondente ao carbono **5** e o outro em um carbono de hibridização sp^2 aromático (na região de 130 ppm) correspondente ao carbono **6**. No espectro de RMN-HMQC (**Figura 8**), observa-se que os sinais em 2,98 ppm e 2,61 ppm acoplam com o carbono em 157,33 ppm característico de carbono aromático. Tal correlação indica o acoplamento entre o carbono número **7** e os hidrogênios ligados aos carbonos **1** e **2**.

Com a estrutura elucidada pelas técnicas de espectrometria de massas, ressonância magnética nuclear e difração de raios X de monocristal, um mecanismo foi proposto para a formação do produto (**Esquema 21**) e a atenção voltada para o aumento do rendimento da reação.



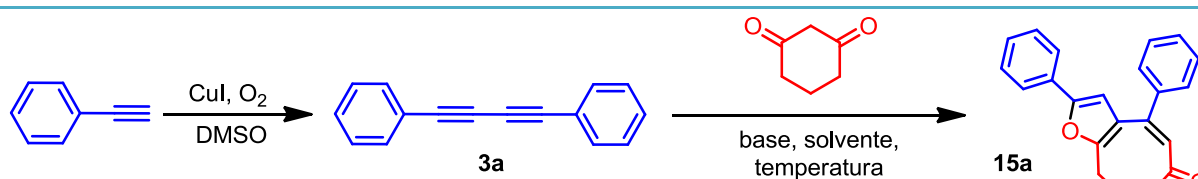
Esquema 21. Mecanismo proposto para a formação de **15a**.

3.4. Otimização I

Após a elucidação da estrutura, voltou-se o foco para a segunda parte do trabalho, a síntese do furano substituído via uma reação *one pot sequencial*. Com este termo refere-se a uma transformação em duas etapas. Ao invés de isolar e purificar o composto **3a** antes de colocá-lo nas condições propícias à formação de **15a**, a reação para a sua formação foi montada (**Esquema 14**) - adição de iodeto de cobre e fenilacetileno em DMSO em atmosfera de oxigênio -, e após 30 minutos – momento em que a coloração do meio reacional já se encontra amarela, indicando a formação do fenilacetilídeo de cobre -, 1,3-ciclohexanodiona e carbonato de cézio foram adicionados ao meio reacional e este elevado à temperatura de 110 ° C, de modo a se formar o produto **15a**, o qual foi obtido com 10% de rendimento (**Tabela 2 – Entrada 1**). Visando a otimização do processo, outros carbonatos foram usados (**Tabela 2 – Entradas 2 e 3**), como também alguns hidróxidos (**Tabela 2 – Entradas 4 – 7**). A maioria das condições resultou na recuperação do material de partida, exceto quando usados o carbonato de potássio e o hidróxido de cálcio; todavia, os rendimentos foram

menores quando comparados ao carbonato de cézio. Com o intuito da modulação da atividade catalítica do cobre na formação de **3a**, adicionou-se benzilamina ao meio reacional como um possível ligante para a espécie metálica (**Tabela 2 – Entrada 8**). Nenhuma melhora foi observada, pelo contrário, ocorreu uma redução no rendimento. Em seguida foram testadas diferentes temperaturas. Primeiramente 120 ° C (**Tabela 2 – Entrada 9**), o que resultou em um rendimento de 3%, então, 90 ° C (**Tabela 2 – Entrada 10**) que apresentou um resultado um pouco melhor com um rendimento de 5%. A 60 ° C (**Tabela 2 – Entrada 11**) e à temperatura ambiente (**Tabela 2 – Entrada 12**) nenhum produto foi observado. A diferença entres os rendimentos, entretanto, não é significativa, já que está dentro dos erros que podem ser causados por variações de manipulação e pela baixa escala da reação. Também foram testadas diferentes proporções de base, sendo elas 1, 3 e 4 equivalentes em relação ao diino (**Tabela 2 – Entrada 13 – 15**), como também 2 e 3 equivalentes do nucleófilo (**Tabela 2 – Entrada 16 e 17**). Nenhuma das condições resultou em rendimentos melhores do que a condição inicial. Por fim, foram testados diferentes solventes (**Tabela 2 – Entradas 18 – 22**), todos sob refluxo, já que suas temperaturas de ebulição são menores do que a do DMSO; nenhum produto foi observado.

Tabela 2. Condições dos testes realizados variando-se bases, solventes, temperatura, razão base/nucleófilo e razão nucleófilo/diino (**3a**) para a formação de **15a**.



Entrada	Solvente	Base	Razão Base/Nucleófilo	Razão Nucleófilo/Diino	Aditivos	Temperatura	Rendimento* (%)
1	DMSO	Cs ₂ CO ₃	2	1	-	110	10
2	DMSO	Na ₂ CO ₃	2	1	-	110	s.r
3	DMSO	K ₂ CO ₃	2	1	-	110	4
4	DMSO	NaOH	1	1	-	110	s.r
5	DMSO	KOH	1	1	-	110	s.r
6	DMSO	Ca(OH) ₂	1	1	-	110	3
7	DMSO	LiOH	1	1	-	110	s.r
8	DMSO	Cs ₂ CO ₃	2	1	Benzilamina	110	4
9	DMSO	Cs ₂ CO ₃	2	1	-	120	3
10	DMSO	Cs ₂ CO ₃	2	1	-	90	5
11	DMSO	Cs ₂ CO ₃	2	1	-	60	s.r

12	DMSO	Cs ₂ CO ₃	2	1	-	T.A	s.r
13	DMSO	Cs ₂ CO ₃	1	1	-	110	5
14	DMSO	Cs ₂ CO ₃	3	1	-	110	7
15	DMSO	Cs ₂ CO ₃	4	1	-	110	s.r
16	DMSO	Cs ₂ CO ₃	2	2	-	110	3
17	DMSO	Cs ₂ CO ₃	2	3	-	110	5
18	Acetonitrila	Cs ₂ CO ₃	2	1	benzilamina	refluxo	s.r
19	Acetado de Etila	Cs ₂ CO ₃	2	1	benzilamina	refluxo	s.r
20	Tolueno	Cs ₂ CO ₃	2	1	benzilamina	refluxo	s.r
21	Hexano	Cs ₂ CO ₃	2	1	benzilamina	refluxo	s.r
22	Diclorometano	Cs ₂ CO ₃	2	1	benzilamina	refluxo	s.r

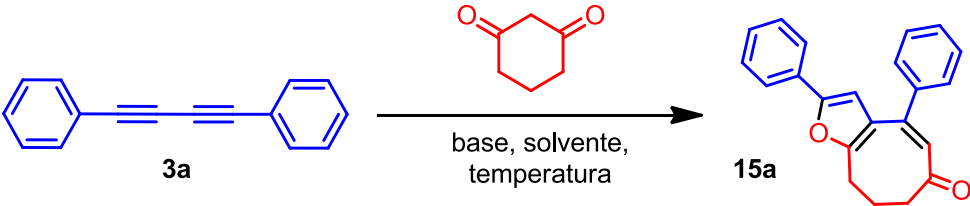
Condições reacionais: 1mmol (112μL) de fenilacetileno; 0,1mmol (20 mg) de CuI; 0,52 mmol (60 mg) de 1,3-ciclohexanodiona e 1 mmol de base.

3.5. Otimização II

Visando um entendimento melhor do sistema, como também sua otimização, uma nova etapa de otimização partindo-se do 1,4-diaril-1,3-diino isolado foi iniciada (**Tabela 3**). Primeiramente, diferentes estequiometrias da base foram analisadas (**Tabela 3 – Entradas 1 e 2**); então o carbonato de cézio foi trocado por *tert*-butóxido de potássio (**Tabela 3 – Entrada 3**), o que levou à recuperação do material de partida ao fim da reação. Um meio acidificado com tampão acético foi testado (**Tabela 4 – Entrada 4**), assim como diferentes solventes como metanol, dimetilformamida (DMF), tetrahydrofurano (THF) e acetonitrila (MeCN) (**Tabela 3 – Entradas 5 – 8**), nenhuma das condições apresentou resultado positivo. Então, a reação foi feita em DMSO seco (**Tabela 3 – Entrada 9**), condição que resultou em uma conversão (calculada por ¹H-RMN) de 47 % e em um rendimento (após purificação e isolamento) de 16%. Seguindo esta ideia, a reação foi realizada com DMSO não destilado e ao meio reacional adicionou-se peneira molecular (**Tabela 3 – Entrada 10**), a conversão foi menor do que na condição anterior, mas maior do que na condição inicial. Então foi testado um meio reacional contendo DMSO seco e peneira molecular (**Tabela 3 – Entrada 11**), o rendimento se assemelhou bastante à condição com apenas DMSO seco. Após a otimização do solvente, a atenção foi voltada para um possível catalisador para a reação, alguma espécie contendo um metal de transição passível de se coordenar à

ligação tripla e ativá-la. Inicialmente, utilizou-se iodeto de cobre I na presença de oxigênio molecular (**Tabela 3 – Entrada 12**), então foi adicionado também 1,10-fenantrolina ao meio como um possível ligante para os íons cobre (**Tabela 3 – Entrada 13**), e duas condições contendo 1,10-fenantrolina e iodeto de cobre I sem oxigênio molecular foram testadas, onde na primeira, as espécies foram adicionadas na ordem iodeto de cobre seguido de 1,10-fenantrolina; e na outra, na ordem inversa (**Tabela 3 – Entradas 14 e 15**). Outras espécies contendo cobre, como sulfato de cobre, cloreto de cobre I e triflato de cobre II também foram testadas (**Tabela 3 – Entrada 16 – 19**); a reação ocorreu apenas no meio contendo triflato de cobre II, resultando em um aumento da conversão para 54%. Em seguida, acetato de paládio foi testado (**Tabela 3 – Entrada 20**), o que resultou na recuperação do material de partida; o uso de uma espécie contendo Au(I) também foi utilizada, a qual levou a uma conversão de 25% (**Tabela 3 - Entrada 21**). Por fim, foram testadas duas espécies contendo zinco, cloreto de zinco e triflato de zinco (**Tabela 3 – Entradas 22 e 23**), as quais apresentaram conversões nos valores de 48% e 20%, respectivamente. Como último teste, realizou-se a reação combinando as melhores condições de solvente (DMSO seco) e catalizador (ZnCl₂) (cloreto de zinco foi escolhido ao invés de triflato de cobre por seu menor custo e manuseio mais fácil) (**Tabela 3 – Entrada 24**), o resultado foi bem semelhante àquele para as duas condições isoladas.

Tabela 3. Condições de testes utilizados na otimização da etapa de ataque nucleofílico ao 1,4-diaril-1,3-diino (**3a**).



3a $\xrightarrow[\text{base, solvente, temperatura}]{\text{1,4-ciclohexanedione}}$ 15a

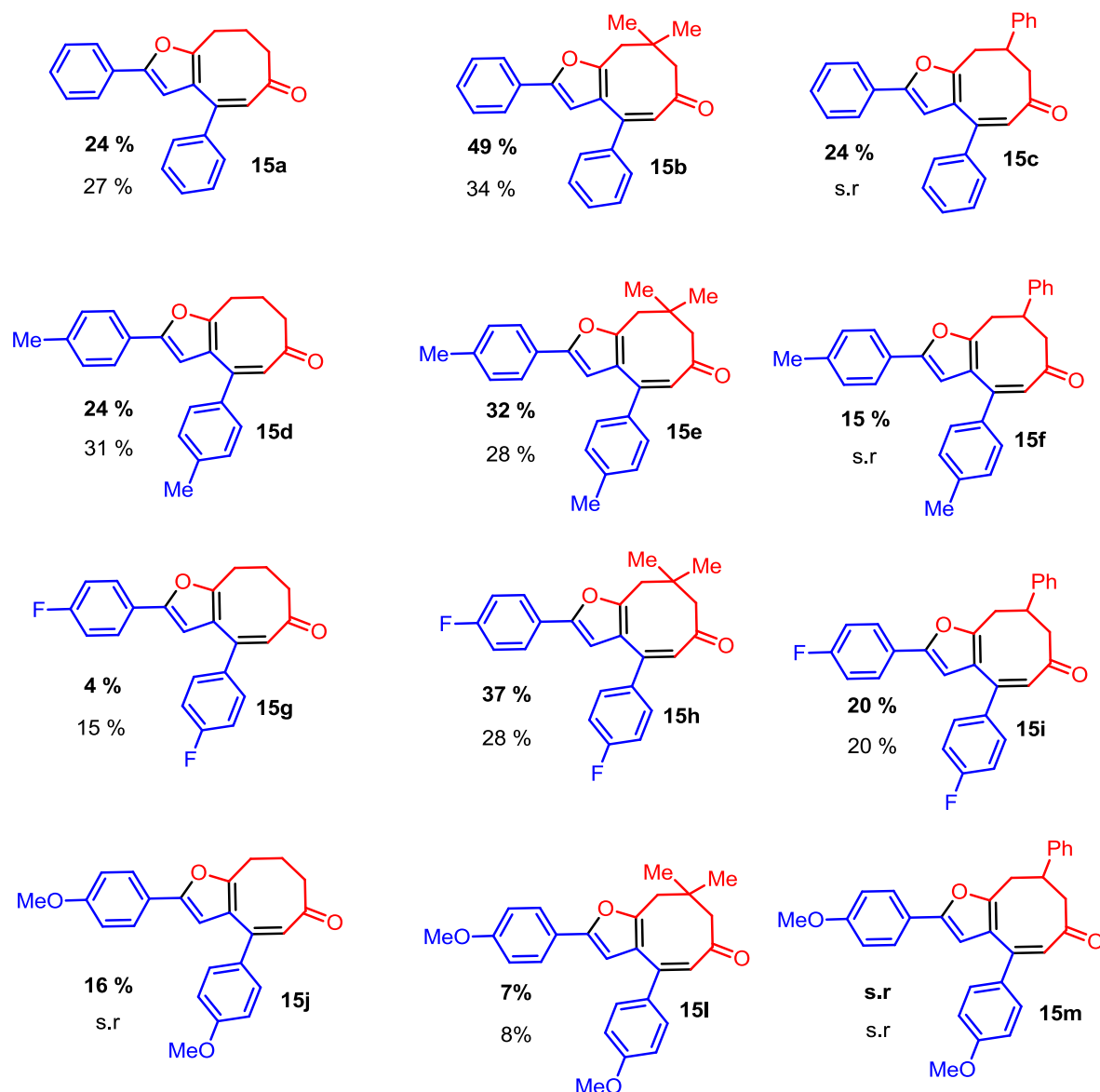
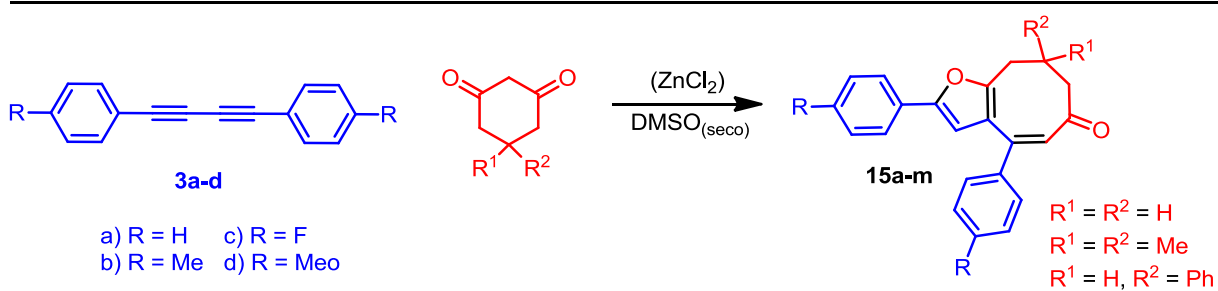
0Entrada	Base	Solvente	Razão base/nucleófilo	aditivos	Conversão (%)*	Rendimento (%)**
1	Cs ₂ CO ₃	DMSO	1,5	-	-	15
2	Cs ₂ CO ₃	DMSO	3	-	-	4
3	^t BuOK	DMSO	2	-	-	s.r
4	-	DMSO	-	AcOH	-	s.r
5	Cs ₂ CO ₃	MeOH	1,5	-	-	s.r
6	Cs ₂ CO ₃	DMF	1,5	-	-	s.r
7	Cs ₂ CO ₃	THF	1,5	-	-	s.r
8	Cs ₂ CO ₃	MeCN	1,5	-	-	s.r
9	Cs ₂ CO ₃	DMSO seco	1,5	-	47	16

10	Cs ₂ CO ₃	DMSO	1,5	Peneira molecular	39	-
11	Cs ₂ CO ₃	DMSO seco	1,5	peneira molecular	46	-
12	Cs ₂ CO ₃	DMSO	1,5	CuI/O ₂	-	s.r
13	Cs ₂ CO ₃	DMSO	1,5	CuI, O ₂ , 1,10-Phen	-	s.r
14	Cs ₂ CO ₃	DMSO	1,5	CuI; 1,10-Phen	-	-
15	Cs ₂ CO ₃	DMSO	1,5	1,10-Phen; CuI	-	-
16	Cs ₂ CO ₃	DMSO	1,5	CuSO ₄	-	s.r
17	Cs ₂ CO ₃	DMSO	1,5	CuSO ₄ /O ₂	-	s.r
18	Cs ₂ CO ₃	DMSO	1,5	CuCl/O ₂	-	s.r
19	Cs ₂ CO ₃	DMSO	1,5	Cu(Otf) ₂	54	-
20	Cs ₂ CO ₃	DMSO	1,5	Pd(OAc) ₂	-	s.r
21	Cs ₂ CO ₃	DMSO	1,5	PH ₃ PAuCl	25	-
22	Cs ₂ CO ₃	DMSO	1,5	ZnCl ₂	48	-
23	Cs ₂ CO ₃	DMSO	1,5	Zn(Otf) ₂	20	-
24	Cs ₂ CO ₃	DMSO seco	1,5	ZnCl ₂	48	-

Condições reacionais: 0,24 mmol (48 mg) de 1,4-diaril-1,3-diino, 0,3 mmol (33,2 mg) de 1,3-ciclohexanodiona, 0,5 mmol de base e 0,025mmol de catalisador. * A conversão foi calculada comparando-se sinais correspondentes a **3a** e **15a** no espectro de ¹H-RMN do bruto reacional. ** O rendimento corresponde ao produto **15a** purificado por coluna cromatográfica.

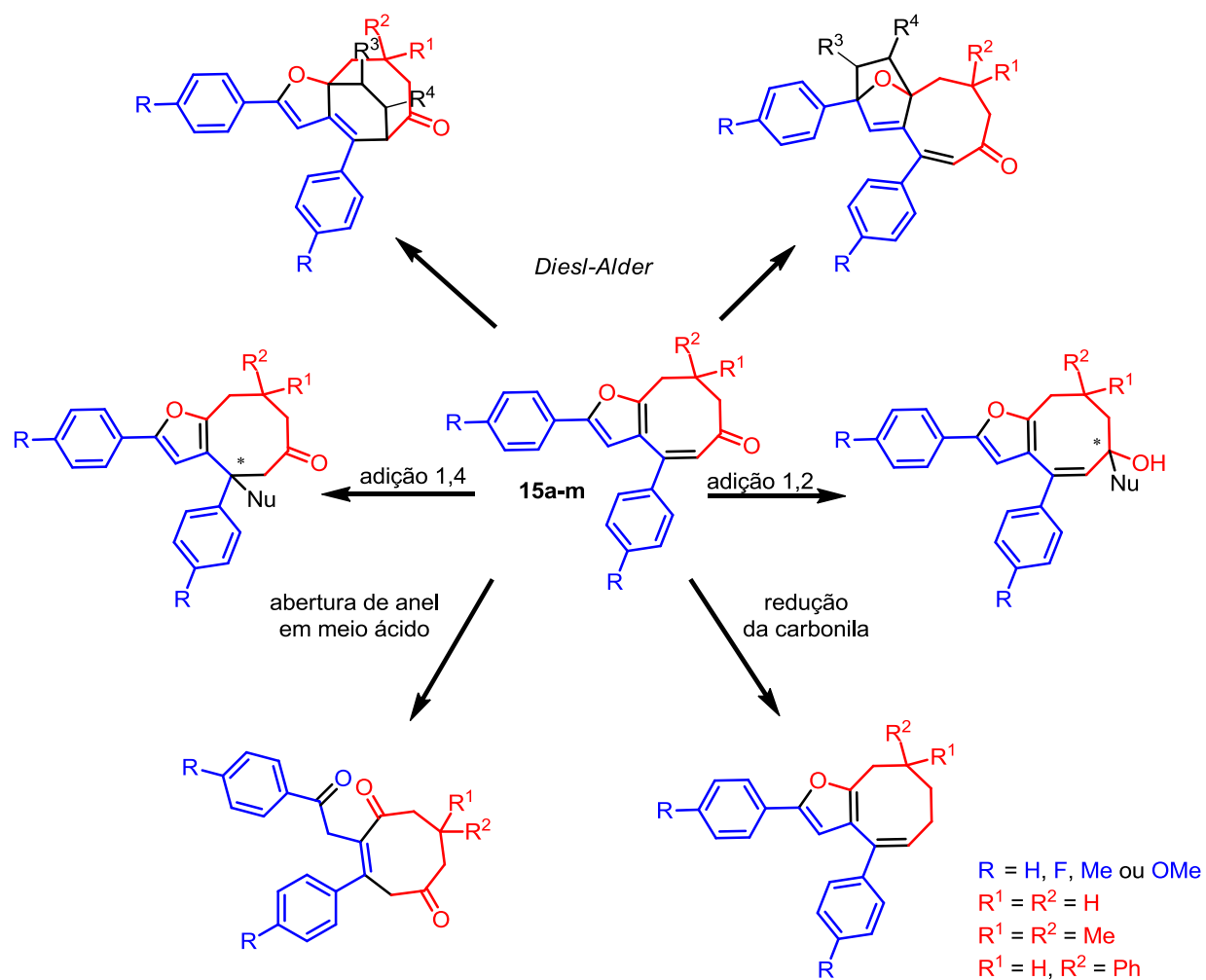
3.6. Verificação do escopo

Após a otimização da reação, passou-se à etapa de verificação do escopo. Para tal, três 1,4-diaril-1,3-diinos *p*-substituídos foram sintetizados e outras duas 1,3-ciclohexanodionas substituídas foram utilizadas, resultando em um total de quatro substratos (**3a-d**), três espécies nucleófilas e 12 possíveis novas estruturas (**15a-m**). Para as sínteses, duas condições foram usadas, consistindo a diferença na utilização ou não de ZnCl₂ como catalizador. Sua influência variou de acordo com a natureza do diino e do nucleófilo a ser utilizado. Em alguns casos, ocorre um aumento do rendimento com o uso da espécie; em outros casos há uma redução no rendimento; e há também os casos, em que seu uso não altera o rendimento da reação. De toda forma, os compostos dimetilados foram os que apresentaram os melhores resultados (**Esquema 21**).



Esquema 22. Escopo da reação e seus rendimentos. O rendimento superior se refere à reação com uso de $ZnCl_2$ como catalisador, e o rendimento inferior à reação sem catalisador.

Uma nova abordagem para a formação de derivados furânicos foi desenvolvida através do ataque nucleofílico de 1,3-diciclohexanodionas a 1,4-diaril1,3-diinos. Até o momento nenhum ataque nucleofílico por dicetonas a diinos foi relatada na literatura. A reação desenvolvida neste trabalho consiste no primeiro exemplo da condensação de enolatos com 1,3-diinos para a formação de derivados furânicos. As 11 estruturas obtidas são inéditas e os únicos exemplos, onde um anel furânico se encontra fundido a uma enona cíclica de oito membros. Estudos são necessários para a avaliação de potenciais atividades farmacológicas e o núcleo inédito abre margens para a síntese de novas estruturas orgânicas, podendo ser derivada de diversos modos (**Esquema 22**)². Alguns exemplos são a reação de *Diels-Alder* no anel furânico ou com o dieno contido na enona cíclica - o que levaria a formação de novos ciclos aumentando a complexidade da molécula -, a reação de redução da carbonila, o ataque nucleofílico à ligação dupla ou à carbonila do sistema α , β -insaturado - os quais poderiam ocorrer de forma assimétrica, levando à formação de centros esteriogênicos^{70, 71} -, e a abertura do anel furânico em meio ácido, que levaria à formação de um novo esqueleto orgânico, o qual poderia ser subsequentemente funcionalizado através de suas funções cetonas e de sua carbonila α , β -insaturada.



Esquema 23. Exemplos de possíveis reações a partir do composto **15a** obtido.

4. CONCLUSÃO

Neste trabalho foi investigado o ataque nucleofílico de 1,3-diciclohexanodionas ao 1,4-diaril-1,3-diino utilizando-se 2,4-pentanona e 1,3-ciclohexanodiona como nucleófilos. Primeiramente foi feita uma triagem da reação, variando-se as condições reacionais como solvente, temperatura e presença ou não de iodeto de cobre como catalisador. As condições reacionais levaram, de modo geral, à recuperação do material de partida. A tentativa utilizando-se DMSO como solvente e carbonato de cério como base a uma temperatura de 110 °C levaram a obtenção de uma nova estrutura, a qual foi determinada pelo método de difração de raios X de monocristal e caracterizada por Ressonância Magnética Nuclear 1D (^1H -RMN ^{13}C -RMN) e 2D (COSY, HSQC, HMBC) e espectrometria de massas (MS). Também foi investigada a possível abordagem *one pot sequencial* para a transformação, na qual o 1,4-diaril-1,3-diino foi preparado *in situ* e então levado às condições necessárias à promoção do ataque nucleofílico da 1,3-ciclohexanodiona. Os rendimentos obtidos foram muito baixos, levando o foco do trabalho à otimização da etapa de ataque nucleofílico exclusivamente. Com a utilização do diino isolado, de DMSO seco como solvente e de cloreto de zinco como catalisador, obteve-se uma conversão de 48% para a transformação. A realização da reação com as duas condições reacionais separadas (DMSO seco sem cloreto de zinco e cloreto de zinco com DMSO comercial) levaram ao mesmo rendimento. Na análise do escopo, não é possível concluir qualquer linearidade em relação à eficácia do cloreto de zinco como catalisador, devendo ser destacado que as reações com a 5,5-dimetil-1,3-diciclohexanodiona foram as que apresentaram os maiores rendimentos de forma geral. Em alguns casos o efeito do catalisador é positivo causando um aumento no rendimento da reação; em outros casos, seus efeitos são contrários levando a rendimentos menores quando comparado à reação sem catalisador. Há também ainda os casos em que a presença da espécie não interfere no rendimento reacional.

Em resumo, um novo método para adição de 1,3-ciclohexanodionas a 1,4-diaril-1,3-diinos foi desenvolvido, apresentando-se como a primeira abordagem relatada sobre o ataque de enolatos a diinos. Onze estruturas furânicas inéditas foram obtidas, as quais podem apresentar potenciais atividades farmacológicas e apresentam como núcleo comum um anel furânico fundido a uma enona cíclica de oito membros. Tal

estrutura jamais foi relatada na literatura e abre margem para a síntese de novos esqueletos orgânicos através da derivação de suas funções.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Informações gerais

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e de carbono (RMN ^{13}C) foram obtidos em espectrômetros de 250 MHz (Bruker 250 Advance), 300 MHz (Varian Gemini 300), 400 MHz (Bruker 400 Advance II) e 500 MHz (Varian INOVA 500).

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo clorofórmio deuterado (77,0 ppm) como referência interna para o RMN de ^1H e para RMN de ^{13}C . A multiplicidade dos sinais nos espectros de RMN de ^1H foi indicada segundo a convenção: ap (aparente), s (singleto), sl (singleto largo), d (dublete), dl (dublete largo), t (triplete), tl (triplete largo), tdd (triplete de dubletos de dubletos), q (quarteto), dd (duplo dublete), dt (dublete de tripletos), ddd (duplo duplo dublete), dtd (dublete de tripletos de dubletos), qd (quarteto de dubletos), dq (dublete de quartetos), quint (quinteto), sext (sexteto), m (multiplete).

Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN de ^1H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios).

As medidas de ESI(+)-MS ou ESI(-)-MS foram feitas em um instrumento Waters Xevo Q-ToF (Manchester, UK), de geometria híbrida quadrupolo-tempo de voo (Q-TOF) e equipado com fonte de ionização do tipo nano ESI. As amostras foram dissolvidas em concentração apropriada em solução de $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (ou $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$) 50:50 v/v contendo 0,1 % de ácido fórmico v/v, e injetadas por infusão direta via uma bomba de seringa, a um fluxo de 15 a 20 $\mu\text{L}.\text{min}^{-1}$. Para a aquisição dos espectros foram utilizados os seguintes parâmetros instrumentais: voltagem do capilar 3 kV, voltagem do cone 10-30 V, temperatura da fonte 100 °C, fluxo do gás de nebulização 0,5 $\text{L}.\text{h}^{-1}$, fluxo do gás do cone 30 $\text{L}.\text{h}^{-1}$, energia de colisão 6 eV, frequência de aquisição 1 Hz. Antes de cada análise o instrumento foi calibrado com íons de oligômeros de ácido fosfórico (solução de H_3PO_4 0,005% v/v em $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 50:50 v/v), de m/z 90 a 1000.

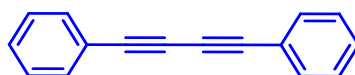
As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando-se placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck). As visualizações foram auxiliadas por lâmpada de UV e imersão em

solução de permanganato de potássio e posterior aquecimento. As cromatografias de adsorção em coluna (cromatografia *flash*) foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (230 - 400 mesh) e pressão. Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações.

A análise de difração de raios X de monocristal foi realizada em um equipamento BRUKER APEX CCD DETECTOR DIFFRACTOMETER, utilizando-se o programa de coleta de dados APEX2 (BRUKER, 2010), com fonte de radiação de cobre K α ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$), resolução do detector de 8,3333 PIXELS mm $^{-1}$, largura da imagem de 0,50°, tempo de exposição por imagem de 30,00 s e temperatura de 150K.

5.2. Procedimentos e caracterizações

Preparação do 1,4-difenil-1,3-diino (3a):



3a (88%)

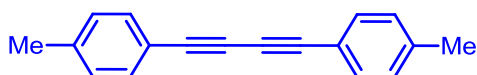
Em um tubo de ensaio de 20 mL foi adicionado 1 mL de DMSO. Dois balões comerciais (um dentro do outro) foram presos na parte inferior de uma seringa cortada ao meio e preenchido com oxigênio industrial; uma agulha foi acoplada à seringa e então inserida dentro do tubo de forma que o gás fosse borbulhado no solvente. Decorrido 1 minuto, o balão foi retirado do tubo e ao mesmo foram adicionados uma barra magnética, 21,2 mg (0,1 mmol) de CuI e 112 μ L de fenilacetileno (1 mmol). O tubo foi selado com um septo, pelo qual a agulha foi inserida novamente ao tubo, mas não mais submersa, ficando a alguns milímetros da superfície do meio reacional. Também foi acoplado um borbulhador durante 2 minutos para a garantia de uma atmosfera reacional saturada com oxigênio e a mesma deixada *overnight*. Após alguns minutos, fenilacetilídeo de cobre é formado, o qual precipita como um sólido amarelo e então é brandamente oxidado ao difenilacetilídeo, o que promove a alteração de cor do meio reacional para azul e o término da reação. O bruto reacional foi purificado diretamente por coluna cromatográfica (sem prévia evaporação do solvente) utilizando-se hexano como eluente. O produto final foi isolado na forma de sólido branco cristalino com um rendimento de 88 %.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) - δ : 7,57 - 7,54 (m, 4H); 7,42 - 7,33 (m, 6H).

^{13}C -RMN (400 MHz, CDCl_3) - δ : 132,52; 132,48; 129,19; 128,42; 121,78; 81,55; 73,91.

Os demais 1,4-diaril-1,3-diinos foram preparados seguindo as mesmas instruções para a formação de **3a**. As quantidades utilizadas estão indicadas abaixo de cada estrutura, assim como seu rendimento. As purificações foram feitas por coluna cromatográfica usando-se hexano como eluente.

1,4-di-p-tolilbuta-1,3-diino (3b):



3b (58%) – sólido branco

1 mmol (131 μL) 4-etiniltolueno
0,1 mmol (20 mg) CuI

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) - δ : 7,43 (d, J = 8,17 Hz, 4H); 7,155 (d, J = 7,86 Hz, 4H); 2,38 (s, 6H).

^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3) - δ : 139,47; 132,36; 129,19; 118,77; 81,52; 73,43; 21,60.

1,4-bis(4-fluorofenil)buta-1,3-diino (3c):



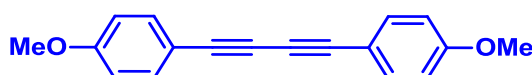
3c (48%) – sólido branco

2 mmol (232 μL) 4-etiniltolueno
0,2 mmol (40 mg) CuI

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) - δ : 7,525 (dd, J = 8,68 Hz e J = 5,38 Hz, 4H); 7,05 (t, J = 8,68 Hz, 4H).

^{13}C -RMN (400 MHz, CDCl_3) - δ : 164,32; 161,81; 134,58; 134,49; 132,50; 129,20; 128,44; 117,84; 117,81; 116,02; 115,80; 80,42; 73,53; 29,70.

1,4-bis(4-metoxifenil)buta-1,3-diino (3d):



3d (57%) – sólido branco

2 mmol (260 μL) 4-etinilanol

0,2 mmol (40 mg) CuI

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) - δ : 7,47 (dt, $J = 2,67$ Hz e $J = 8,96$ Hz, 4H); 6,86 (dt, $J = 2,67$ Hz e $J = 8,96$ Hz, 4H); 3,83 (s, 6H).

^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3) - δ : 160,23; 134,03; 114,12; 113,95; 81,22; 72,93; 55,33.

Reações exploratórias de ataque nucleofílico da 2,4-pentanodiona e da 1,3-ciclohexanodiona ao diino

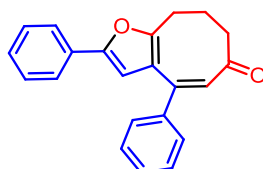
Em um tubo de ensaio de 10 mL foram adicionados 3 mL de solvente (água ou DMSO), seguidos de 48 mg (0,24 mmol) do 1,4-diaril-1,3-diino, 157 mg (0,4 mmol) de carbonato de cério e 35 μL (0,34 mmol) da 2,4-pentanodiona ou 30 mg (0,27 mmol) da 1,3-ciclohexanodiona. Para as reações com catalisador, 3,7 mg (0,027 mmol) de iodeto de cobre (I) foram adicionados ao meio reacional. As reações foram deixadas *overnight*, as extrações (agitação por uma hora com 10 mL de solvente) foram feitas com acetato de etila (no caso da água como solvente) ou hexano (no caso de DMSO) e então a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio. Após a rota-evaporação do solvente e sua completa secagem com uma bomba de vácuo, os extratos foram dissolvidos em 0,6 mL de clorofórmio deuterado para subsequente análises por RMN.

Reação *one pot* sequencial para a formação da 2,3-dibenzilideno-2,3,6,7-tetrahidrobenzofurano-4(5H)-ona (15a)

Em um tubo de ensaio de 20 mL foi adicionado 1 mL de DMSO. Dois balões comerciais (um dentro do outro) foram presos na parte inferior de uma seringa cortada ao meio e preenchido com oxigênio industrial; uma agulha foi acoplada à seringa e então inserida dentro do tubo de forma que o gás fosse borbulhado no solvente. Decorrido 1 minuto, o balão foi retirado do tubo e ao mesmo foram adicionados uma barra magnética, 20 mg (0,1 mmol) de CuI e 112 μ L de fenilacetileno (1 mmol). O tubo foi selado com um septo, pelo qual a agulha foi inserida novamente ao tubo, mas não mais submersa, ficando a alguns milímetros da superfície do meio reacional. Também foi acoplado um borbulhador durante 2 minutos para a garantia de uma atmosfera reacional saturada com oxigênio. Após 25 minutos, a seringa foi desacoplada do sistema e ao mesmo foram adicionados 308,7 mg (0,98 mmol) de Cs₂CO₃ e 60 mg (0,52 mmol) da 1,3-cicloexanodiona, e então o sistema foi elevado à 110°C através de um banho de silicone. A reação foi deixada *overnight*. Para a extração foram adicionados 10 mL de hexano e deixado sob agitação por uma hora. A fase orgânica (hexano) foi seca com sulfato de sódio, o solvente foi então rota-evaporado e totalmente retirado com o auxílio de uma bomba de vácuo e os extratos dissolvidos em 0,6 mL de clorofórmio deuterado para as subseqüentes análises por RMN.

Reações de ataque nucleofílico de 1,3-ciclohexanodionas a 1,4-diaril-1,3-diinos *p*-substituídos.

(Z)-2,4-difenil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15a):



15a – sólido amarelo

24% (ZnCl₂) e 27%

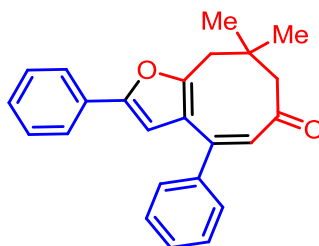
Em um tubo de ensaio de 20 mL foram adicionados 1 mL de DMSO seco, uma barra magnética, 48,2 mg (0,24 mmol) de 1,4-diaril-1,3-diino, 155,9 mg (0,48 mmol) de carbonato de cério e 33,2 mg (0,30 mmol) de 1,3-ciclohexanodiona; então o sistema foi elevado à 110°C através de um banho de silicone. (Na reação contendo catalizador 3,7 mg (0,027mmol) de ZnCl₂ foram adicionados). O bruto reacional foi purificado sem prévia evaporação do solvente por coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de 5% de acetato de etila em hexano como eluente. O produto se apresentou como um sólido amarelo com rendimento de 24% utilizando-se ZnCl₂ e 27% sem catalisador.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) - δ: 7,67 – 7,63 (m, 2H); 7,44 - 7,36 (m, 7H); 7,32 – 7,25 (m, 1H); 6,42 (s, 1H); 6,25 (s, 1H); 2,98 (t, J= 6,79, 2H); 2,61 (t, J= 6,48 Hz, 2H); 2,35 (quint, J= 6,48 Hz, 2H).

¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃) - δ: 204,77; 157,33; 152,42; 146,99; 141,05; 130,07; 129,53; 129,14; 128,75; 128,40; 127,80; 127,69; 123,65; 121,82; 107,19; 38,36; 32,99; 25,31.

Reação geral para a formação de furanos: O procedimento experimental foi o mesmo para a preparação da 2-benzil-4-fenil-7,8-dihidro-2H-crome-5(6H)-nona, modificando-se apenas o diino e a dicetona utilizados.

(Z)-8,8-dimetil-2,4-difenil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15b)



15b – óleo amarelo

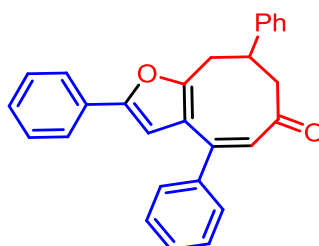
49% (ZnCl₂) e 34%

O composto **15b** foi preparado seguindo o procedimento geral para formação de furanos, apresentando-se como um óleo de coloração amarela e rendimento de 49% utilizando-se ZnCl₂ e 34% sem catalisador).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) - δ: 7,655 (d, J= 7,23 Hz, 2H); 7,45 - 7,38 (m, 7H); 7,29 (t, J= 7,39 Hz, 1H); 6,44 (s, 1H); 6,30 (s, 1H); 2,76 (s, 2H); 1,44 (s, 2H); 1,19 (s, 6H).

¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃) -δ: 201,84; 157,55; 152,31; 146,79; 141,25; 130,08; 129,41; 129,15; 128,73; 128,33; 127,66; 123,67; 121,90; 107,27; 51,66; 45,02; 38,73.

(Z)-2,4,8-trifenil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15c):



15c – óleo amarelo

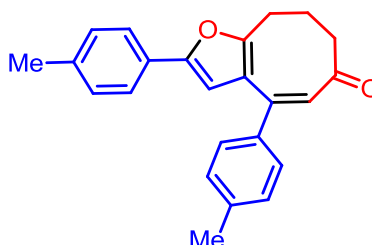
24% (ZnCl₂)

O composto **15c** foi preparado seguindo o procedimento geral para formação de furanos, apresentando-se como um óleo de coloração amarela com rendimento de 24% utilizando-se ZnCl₂; a reação não funciona sem catalisador).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) - δ: 7,555 (d, J= 7,70 Hz, 2H); 7,49 – 7,42 (m, 6H); 7,39 – 7,27 (m, 7H); 7,16 (d, J= 7,07 Hz, 2H); 6,49 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 3,865 (dt, J= 5,03 Hz e J= 10,22 Hz, 1H); 3,33 (dd, J= 6,13 Hz e J= 14,31 Hz, 1H); 3,17 (dd + dd ap, J= 4,40 Hz e J= 14,31 Hz, 2H), 2,70 (sl, 1H).

¹³C-RMN (5000 MHz, CDCl₃) -δ: 202,72; 155,88; 152,60; 147,05; 143,08; 141,06; 129,97; 129,58; 129,54; 129,19; 128,73; 128,45; 128,43; 127,98; 127,73; 127,09; 127,05; 123,71; 122,45; 107,34; 50,64; 44,24; 32,27.

(Z)-2,4-di-p-tolil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15d):



15d – óleo amarelo

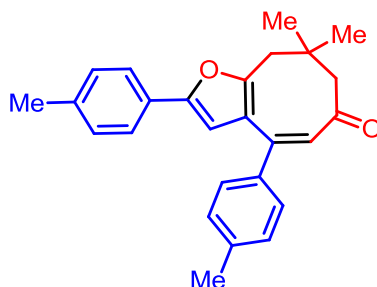
24% (ZnCl₂) e 31%

O composto **15d** foi preparado seguindo o procedimento geral para formação de furanos, apresentando-se como um óleo de coloração amarela com rendimento de 24% utilizando-se ZnCl₂ e 31% sem catalisador.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) - δ: 7,54 (d, J= 8,17 Hz, 2H); 7,32 (d, J= 8,17 Hz, 2H); 7,20 (dd, J= 2,36 Hz e J= 8,33 Hz, 4H); 6,37 (s, 1H); 6,24 (s, 1H); 2,96 (t, J= 6,60 Hz, 2H); 2,59 (sl, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 2,33 (quint, J= 6,60 Hz, 2H).

¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃) -δ: 204,84; 156,95; 152,52; 147,16; 139,74; 138,15; 137,54; 129,39; 129,11; 129,09; 127,41; 127,11; 123,59; 121,79; 106,55; 38,37; 33,02; 25,26; 21,24.

(Z)-8,8-dimetil-2,4-di-p-tolil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15e):



15e – óleo amarelo

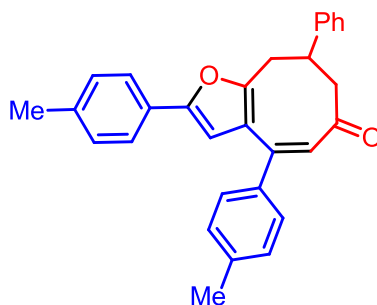
32% (ZnCl₂) e 28%

O composto **15e** foi preparado seguindo o procedimento geral para formação de furanos, apresentando-se como um óleo de coloração amarela com rendimento de 32% utilizando-se ZnCl₂ e 28% sem catalisador.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) - δ: 7,54 (d, J= 8,19 Hz, 2H); 7,31 (d, J= 8,19 Hz, 2H); 7,20 (d, J= 7,70 Hz, 4H); 6,38 (s, 1H); 6,28 (s, 1H); 2,73 (s, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 1,17 (sl, 6H).

¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃) - δ: 202,01; 157,25; 152,44; 147,02; 139,64; 138,41; 137,58; 129,42; 129,18; 129,06; 128,15; 127,49; 123,66; 121,91; 106,69; 51,72; 45,06; 38,75; 21,25.

(Z)-8-fenil-2,4-di-p-tolil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15f):



15f – óleo alaranjado

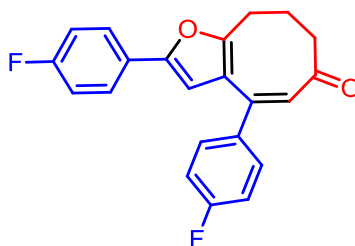
15% (ZnCl₂)

O composto **15f** foi preparado seguindo o procedimento geral para formação de furanos, apresentando-se como um óleo de coloração alaranjada com rendimento de 15% utilizando-se ZnCl_2 ; a reação não ocorre sem catalisador).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) - δ : 7,735 (d, J = 8,19 Hz, 2H); 7,485 (d, J = 0,98 Hz, 1H); 7,425 (dd, J = 4,28 Hz e J = 0,73 Hz, 4H); 7,35 (d, J = 8,07 Hz, 3H); 7,29 (d, J = 7,95, 2H); 7,25 (d, J = 7,95 Hz, 2H); 6,84 (s, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 1,90 (s, 2H); 1,58 (s, 3H).

^{13}C -RMN (400 MHz, CDCl_3) - δ : 206,43; 157,57; 154,01; 140,86; 138,97; 137,59; 136,93; 135,91; 134,89; 131,75; 129,52; 129,47; 129,32; 129,24; 128,65; 128,40; 127,45; 127,31; 124,92; 111,53; 100,03; 33,29; 21,39; 21,29.

(Z)-2,4-bis(4-fluorofenil)-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15g):



15g – óleo alaranjado

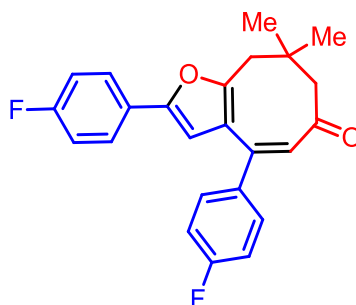
4% (ZnCl_2) e 15%

O o composto **15g** foi preparado seguindo o procedimento geral para formação de furanos, apresentando-se como um óleo de coloração alaranjada com rendimento de 4% utilizando-se ZnCl_2 e 15% sem catalisador.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) - δ : 7,63 – 7,60 (m, 2H); 7,41 – 7,38 (m, 2H); 7,09 (ta, J = 8,33 Hz, 4H); 6,32 (s, 1H); 6,19 (s, 1H); 2,96 (t, J = 6,76 Hz, 2H); 2,59 (sl, 2H); 2,34 (quint, J = 6,76 Hz, 2H).

^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3) - δ : 204,52; 157,36; 151,76; 145,70; 137,02; 130,97; 130,91; 127,71; 125,53; 125,46; 121,68; 115,94; 115,76; 115,58; 115,41; 106,58; 58,47; 38,32; 32,91; 25,28; 18,43.

(Z)-2,4-bis(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15h):



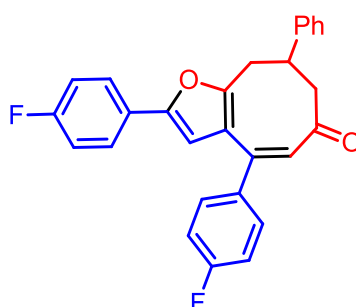
15h – óleo amarelo
37% (ZnCl₂) e 28%

O composto **15h** foi preparado seguindo o procedimento geral para formação de furanos, apresentando-se como um sólido de coloração amarela com rendimento de 37% utilizando-se ZnCl₂ e 28% sem catalisador.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) - δ: 7,64 – 7,60 (m, 2H); 7,40 – 7,37 (m, 2H); 7,12 – 7,06 (m, 4H); 6,34 (s, 1H); 6,23 (s, 1H); 2,73 (s, 2H); 1,59 (s, 2H); 1,17 (s, 6H).

¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃) - δ: 201,66; 164,59; 163,34; 162,60; 161,37; 157,62; 151,68; 145,53; 137,26; 137,23; 131,02; 130,95; 128,75; 126,41; 126,38; 125,58; 125,51; 121,79; 115,95; 115,78; 115,54; 115,37; 106,70; 51,67; 45,02; 41,02; 38,74, 28,78.

(Z)-2,4-bis(4-fluorofenil)-8-fenil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15i):



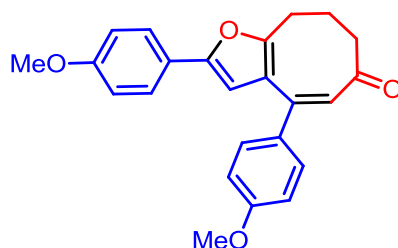
15i – óleo amarelo
20% (ZnCl₂) e 20%

O composto **15i** foi preparado seguindo o procedimento geral para formação de furanos, apresentando-se como um óleo de coloração amarela com rendimento de 20% utilizando-se ZnCl_2 e 20% sem catalisador.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) - δ : 7,505 (dd, J = 8,44 Hz e J = 5,38 Hz, 2H); 7,45 – 7,41 (m, 2H); 7,35 – 7,28 (m, 3H); 7,12 (t, J = 8,56 Hz, 4H); 7,06 (t, J = 8,68 Hz, 2H); 6,39 (s, 1H); 6,29 (s, 1H); 3,85 (sex, J = 5,01 Hz, 1H); 3,30 (dd, J = 5,99 Hz e J = 14,18 Hz, 1H); 3,13 (dd, J = 4,52 Hz e J = 14,18 Hz, 2H); 2,68 (sl, 1H).

^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3) - δ : 202,56; 164,68; 163,37; 162,68; 161,39; 151,93; 145,77; 142,95; 137,04; 131,05; 130,98; 128,48; 127,14; 127,07; 126,24; 126,21; 125,59; 125,53; 122,30; 115,94; 115,77; 115,65; 115,47; 106,73; 50,54; 44,10; 41,00; 32,30.

(Z)-2,4-bis(4-metoxifenil)-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15j):



15b – óleo amarelo

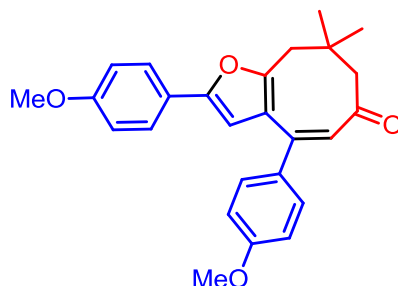
16% (ZnCl_2)

O composto **15j** foi preparado seguindo o procedimento geral para formação de furanos, apresentando-se como um óleo de coloração amarela com rendimento de 16% utilizando-se ZnCl_2 ; a reação não ocorre sem catalisador.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) - δ : 7,58 (d, J = 8,93 Hz, 2H); 7,375 (d, J = 8,80, 2H); 6,94 – 6,90 (m, 4H); 6,31 (s, 1H); 6,22 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 2,94 (t, J = 6,72 Hz, 2H); 2,57 (sl, 2H); 2,32 (q, J = 6,72 Hz, 2H).

¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃) -δ: 204,73; 160,88; 159,26; 156,76; 152,34; 146,86; 133,30; 130,66; 126,46; 125,10; 123,16; 121,77; 114,21; 113,77; 105,72; 55,35; 41,00; 38,40; 32,99; 25,25.

(Z)-2,4-bis(4-metoxifenil)-8,8-dimetil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15I):



15I – óleo amarelo
7% (ZnCl₂) e 8%

O composto **15I** foi preparado seguindo o procedimento geral para formação de furanos, apresentando-se como um óleo de coloração amarela com rendimento de 7% utilizando-se ZnCl₂ e de 8% sem catalisador.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) - δ: 7,58 (d, J= 8,93 Hz, 2H); 7,36 (d, J= 8,80, 2H); 6,92 (t, 9,05 Hz, 4H); 6,32 (s, 1H); 6,26 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 2,72 (s, 2H); 1,16 (s, 6H); 1,06 (s, 2H).

¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃) -δ: 202,00; 160,84; 159,31; 157,07; 152,29; 146,78; 133,57; 130,73; 127,53; 125,19; 123,25; 121,91; 114,26; 113,77; 105,86; 55,38; 51,78; 45,05; 38,76.

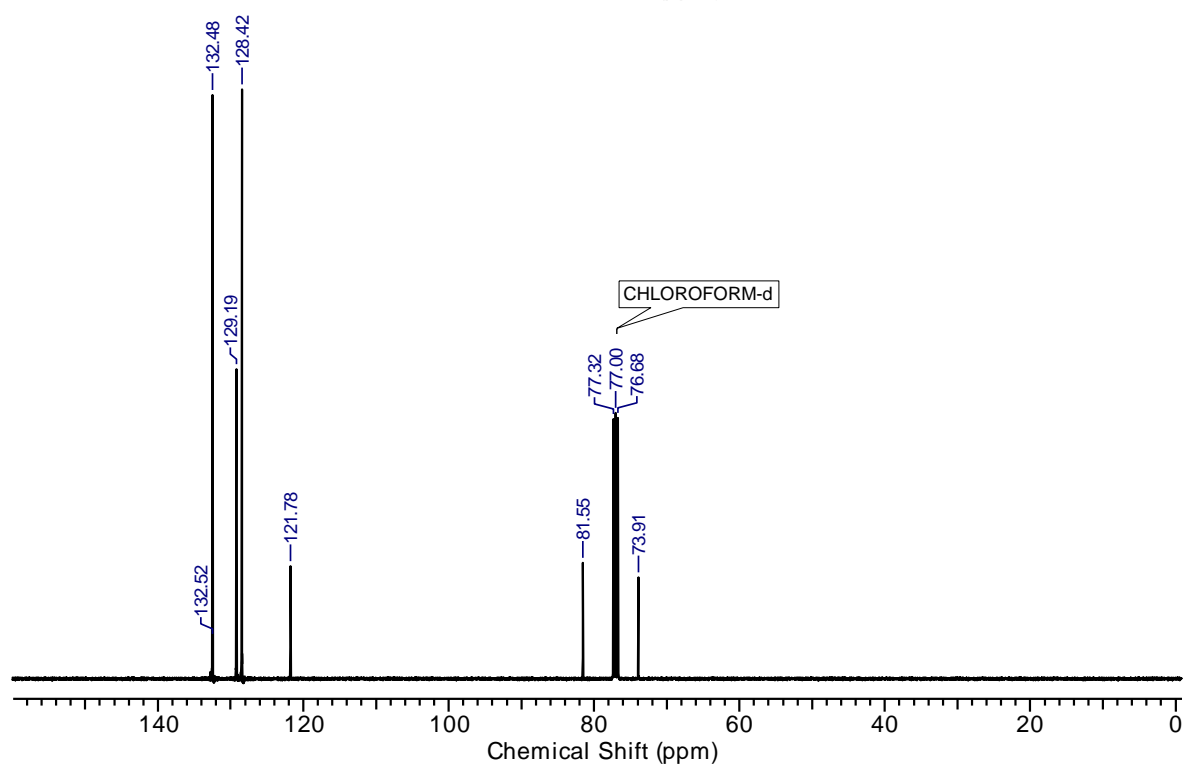
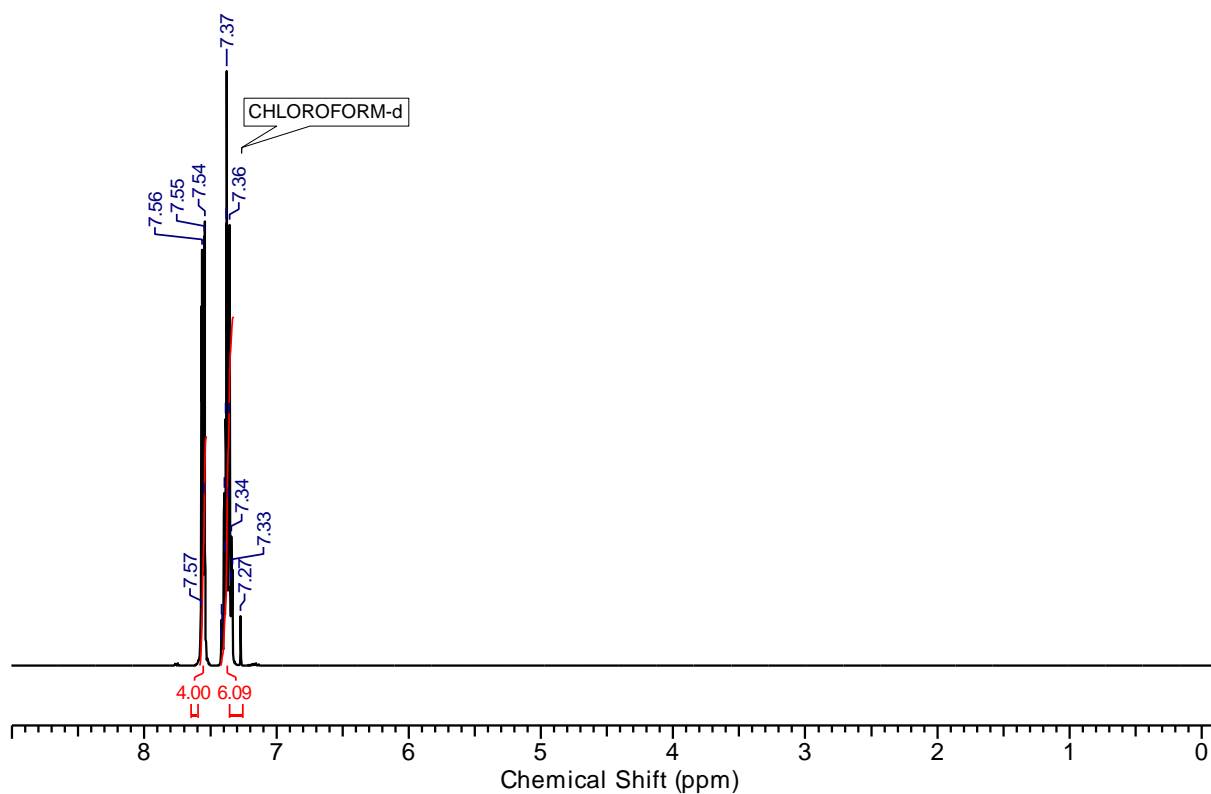
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

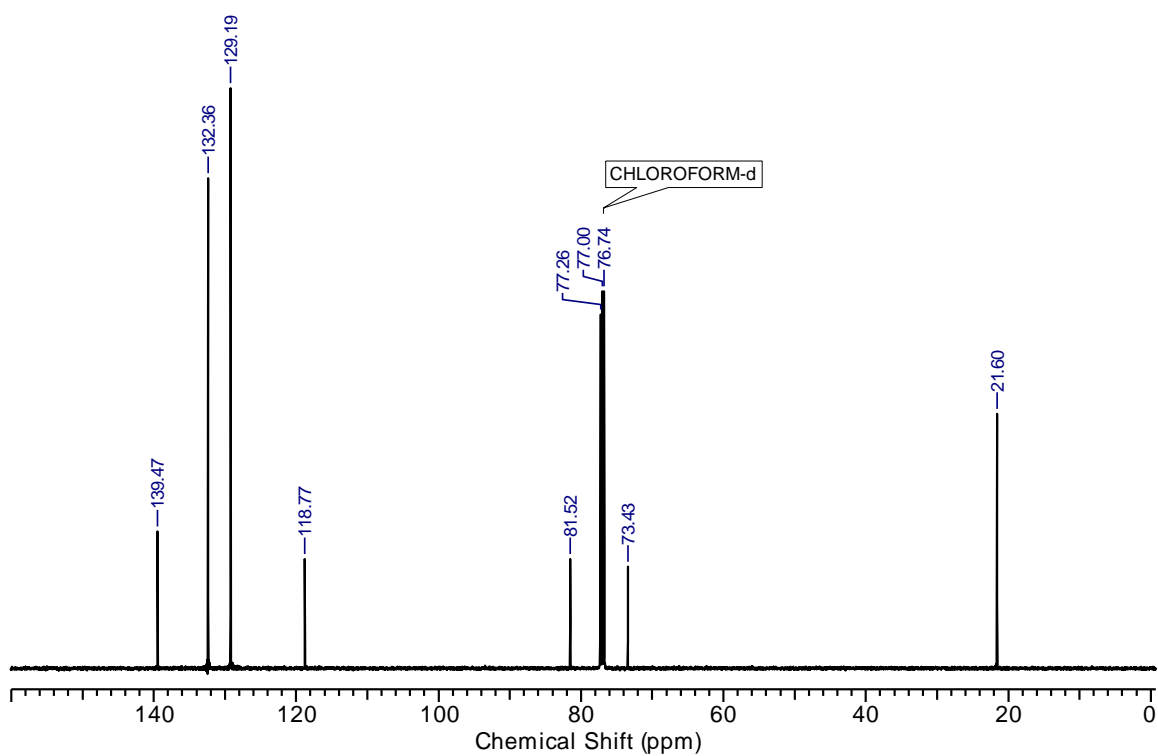
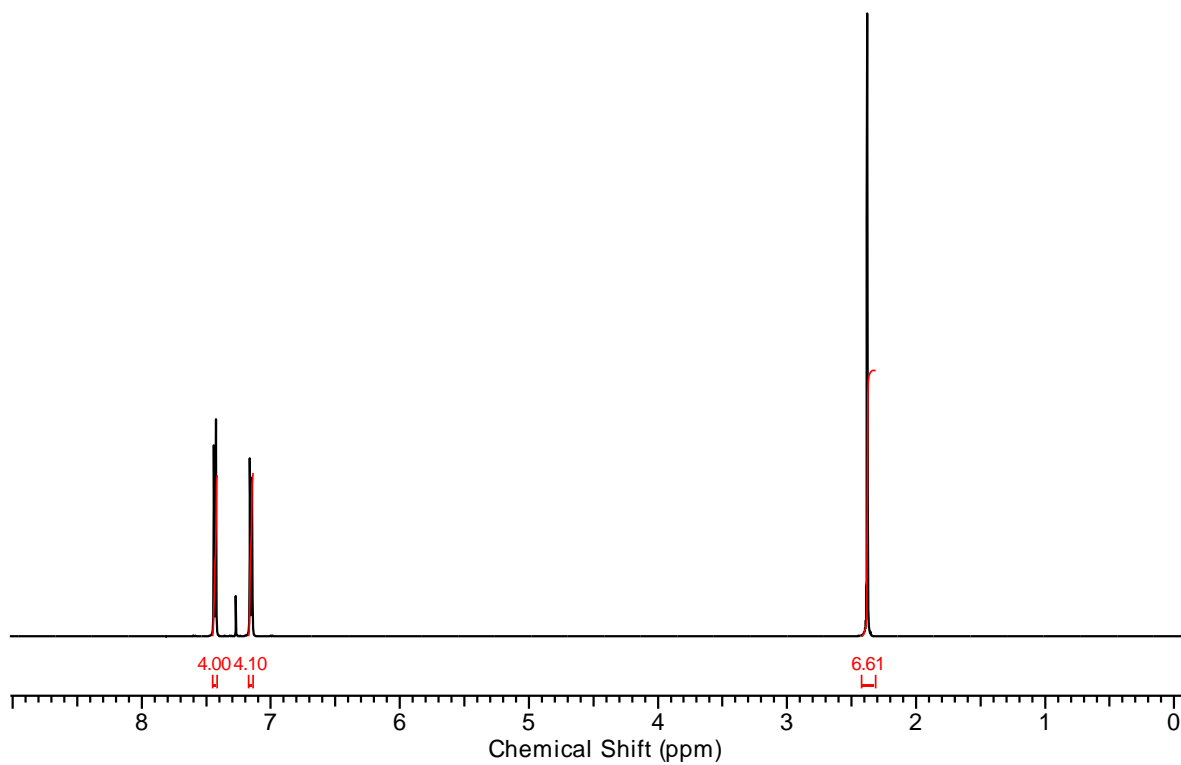
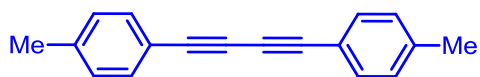
- ¹¹ Banerjee, R., Hks, K. & Banerjee, M. Medicinal significance of furan derivatives: A Review. *Int. J. Rev. Life Sci.* **2**, 7–16 (2012).
- ² Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. *Organic Chemistry: 2. ed. Nova Iorque: Oxford University Press*, 2012.
- ³ Peters, F. N. Industrial uses of furans. *Industrial and Engineering Chemistry*, 31(2), 178–180. (1939).
- ⁴ Donnelly, D. M. X., & Meegan, M. J. Furans and their Benzo Derivatives (iii) Synthesis and Applications. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 4–7, 657–712 (2009).
- ⁵ Xiao, Y. & Zhang, J. Tetrasubstituted furans by a Pd^{II}-catalyzed three-component Michael addition/cyclization/cross-coupling reaction. *Angew. Chemie - Int.* **47**, 1903–1906 (2008).
- ⁶ Yao, T., Zhang, X. & Larock, R. C. AuCl₃-catalyzed synthesis of highly substituted furans from 2-(1-alkynyl)-2-alken-1-ones. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 11164–11165 (2004).
- ⁷ Kel'in, A. V. & Gevorgyan, V. Efficient synthesis of 2-mono- and 2,5-disubstituted furans via the CuI-catalyzed cycloisomerization of alkynyl ketones. *J. Org. Chem.* **67**, 95–98 (2002).
- ⁸ Zhang, J. & Schmalz, H. G. Gold(I)-catalyzed reaction of 1-(1-alkynyl)-cyclopropyl ketones with nucleophiles: A modular entry to highly substituted furans. *Angew. Chemie - Int.* **45**, 6704–6707 (2006).
- ⁹ Suhre, M. H., Reif, M. & Kirsch, S. F. Gold(I)-catalyzed synthesis of highly substituted furans. *Org. Lett.* **7**, 3925–3927 (2005).
- ¹⁰ Liu, Y., Song, F., Song, Z., Liu, M. & Yan, B. Gold-catalyzed cyclization of (Z)-2-En-4-yn-1-ols: Highly efficient synthesis of fully substituted dihydrofurans and furans. *Org. Lett.* **7**, 5409–5412 (2005).
- ¹¹ Hou, X. L. *et al.* Regioselective syntheses of substituted furans. *Tetrahedron* **54**, 1955–2020 (1998).
- ¹² He, C. *et al.* Silver-mediated oxidative C-H/C-H functionalization: A strategy to construct polysubstituted furans. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 5766–5769 (2012).
- ¹³ Yao, T., Zhang, X. & Larock, R. C. Synthesis of Highly Substituted Furans by the Electrophile-Induced Coupling of 2-(1-Alkynyl)-2-alken-1-ones and Nucleophiles Synthesis of Highly Substituted Furans by the Electrophile-Induced Coupling of 2-(1-Alkynyl)-2-alken-1-ones and Nucleophiles. *J. Org. Chem.* **70**, 7679–7685 (2005).
- ¹⁴ Lipshutz, B. H. Five-Membered Heteroaromatic Rings as Intermediates in Organic Synthesis. *Chemical Reviews*, 86(5), 795–819 (1986).
- ¹⁵ Reiser, O. Catalytic Conversion of Furans and Pyrroles to Natural Products and Analogues Utilizing Donor-Acceptor Substituted Cyclopropanes as Key Intermediates. *Israel Journal of Chemistry*, 56(6–7), 531–539 (2016).
- ¹⁶ Kirsch, S. F. Syntheses of polysubstituted furans: recent developments. *Org. Biomol. Chem.* **4**, 2076–2080 (2006).
- ¹⁷ Shea, K. M. Paal-Knorr Furan Synthesis. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, 168–181 (2005).
- ¹⁸ Luo, J., Lu, D., Peng, Y., & Tang, Q. Paal-Knorr Furan Synthesis Using TiCl₄ as Dehydrating Agent: A Concise Furan Synthesis from α -Haloketones and β -Dicarbonyl Compounds. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 6(11), 1546–1550(2017).
- ¹⁹ Feist, F. Studien in der Furan- und Pyrrol-Gruppe. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 35(2), 1537–1544(1902).
- ²⁰ Angeli, A. Neue Bildungsweise von Diazoverbindungen. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 37(2), 2390–2391 (1904).
- ²¹ Calter, M. A., Phillips, R. M., & Flaschenriem, C. Catalytic, Asymmetric, “Interrupted” Feist - Bénary Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 14566–14567 (2005).
- ²² Calter, M. A. & Zhu, C. Scope and Diastereoselectivity of the “Interrupted” Feist - Bénary Reaction. *Organic Lett.* **4**, 205–208 (2002).
- ²³ Jin, Y., Liu, X. Y., Jing, L. L., He, W., Sun, X. L., & Zhang, S. Y. Investigation on 1,4-Dichlorophthalazine-Derivatized Cinchona Alkaloids-Catalyzed Asymmetric “Interrupted” Feist-Bénary Reaction. *Chirality*, 19, 386–390 (2007).
- ²⁴ Ranu, B. C., Adak, L., & Banerjee, S. Ionic liquid promoted interrupted Feist-Bénary reaction with high diastereoselectivity. *Tetrahedron Letters*, 49(31), 4613–4617 (2008).
- ²⁵ Calter, M. A., & Korotkov, A. Catalytic, Asymmetric, Interrupted Feist-Bénary Reactions of α - Tosyloxyacetophenones. *Organic Lett.*, 13, 6328–6330 (2011).
- ²⁶ Dou, X., Zhong, F., & Lu, Y. A highly enantioselective synthesis of functionalized 2,3-dihydrofurans by a modified Feist-Bénary reaction. *Chemistry - A European Journal*, 18(44), 13945–13948 (2012).

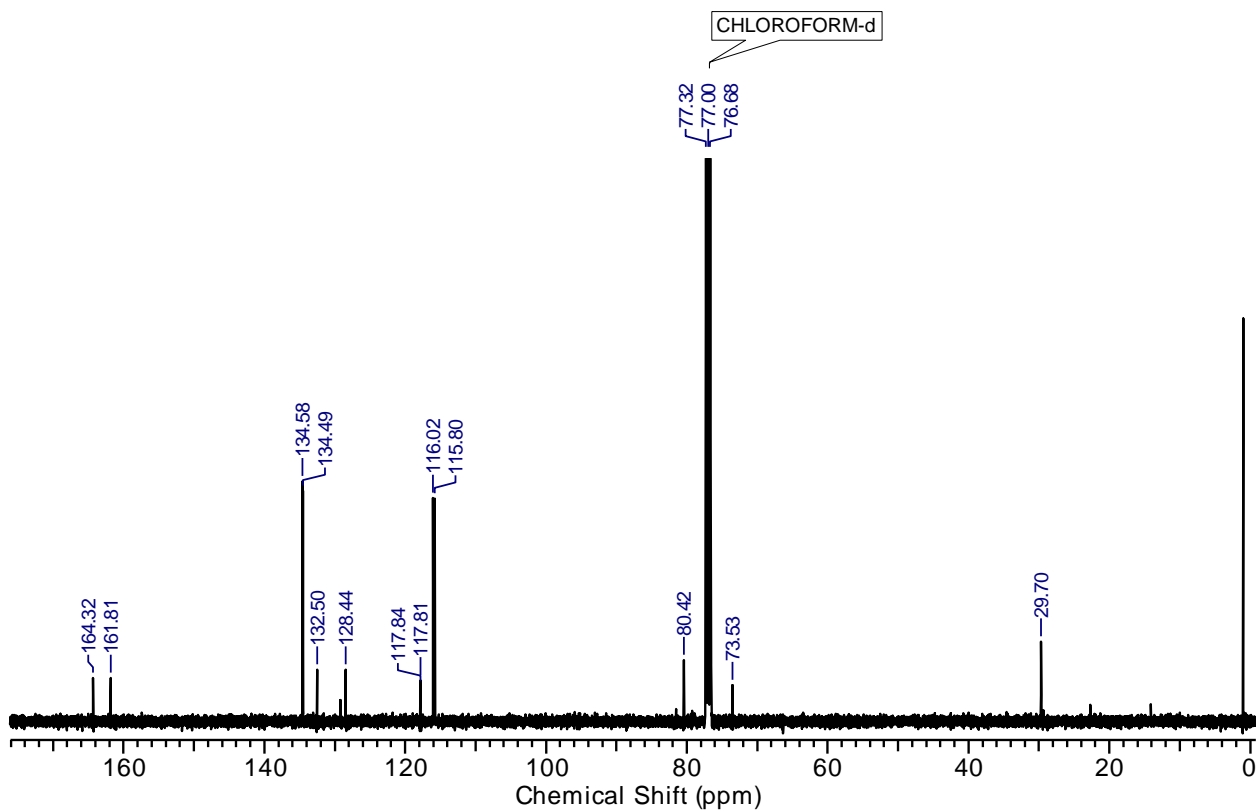
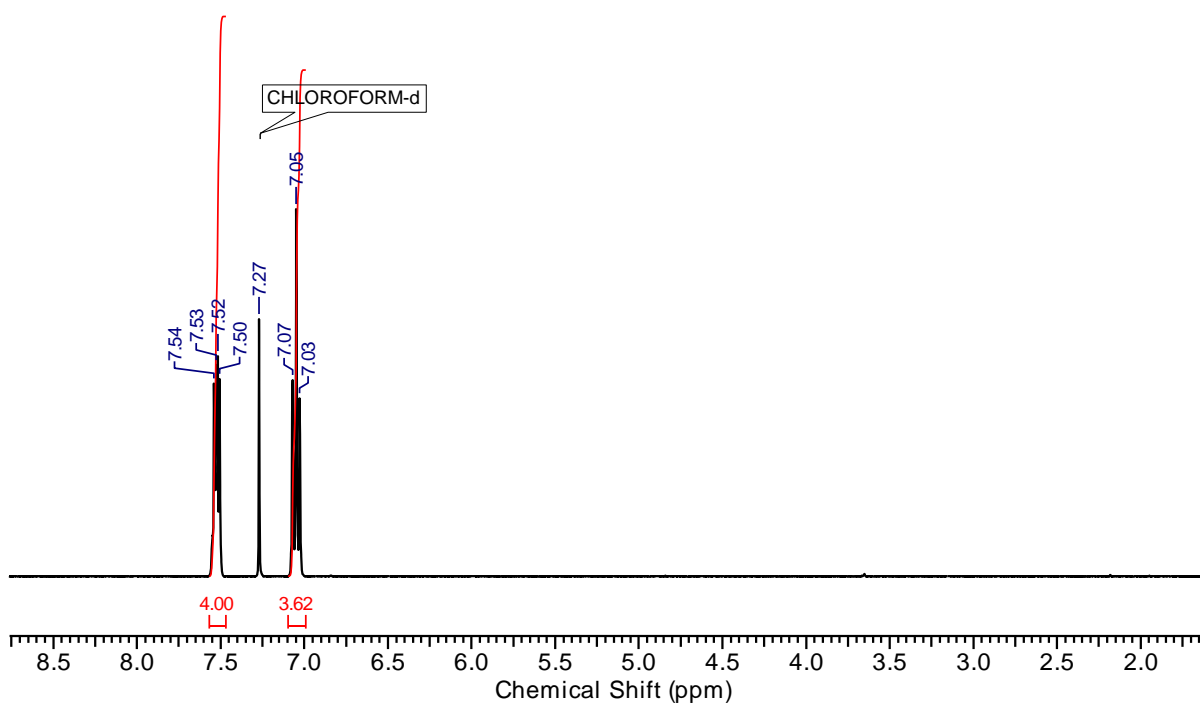
- ²⁷ Sinha, D., Biswas, A., & Singh, V. K. Chiral Phosphine-Silver(I) Complex Catalyzed Enantioselective Interrupted Feist-Bénary Reaction with Ynones: The Aldol-Cycloisomerization Cascade. *Organic Letters*, 17(13), 3302–3305 (2015).
- ²⁸ Cambie, R. C., Moratti, S. C., Rutledge, P. S., & Woodgate, P. D. 1,2-Dibromoethyl Acetate, a Reagent for Feist-Bénary Condensations. *Synthetic Communications*, 20(13), 1923–1929 (1990).
- ²⁹ Aoyama, T., Nagaoka, T., Takido, T., & Kodomari, M. One-pot synthesis of furans using base- and acid-supported reagents 'Na₂CO₃/Al₂O₃-PPA/SiO₂'. *Synthesis*, 2(4), 619–625 (2011).
- ³⁰ Calter, M. A., Zhu, C., & Lachicotte, R. J. Rapid synthesis of the 7-deoxy zaragozic acid core. *Organic Letters*, 4(2), 209–212 (2002).
- ³¹ Mross, G., Holtz, E., & Langer, P. Synthesis of 2-alkenyl-3-(alkoxycarbonyl)furans based on Feist-Bénary cyclocondensation of (2,4-dioxobutylidene)phosphoranes with α -haloketones and α -chloroacetaldehyde. *Journal of Organic Chemistry*, 71(21), 8045–8049 (2006).
- ³² Holtz, E., & Langer, P. Synthesis of 2-Alkenyl-3-alkoxycarbonylfurans by "Feist-Bénary-Cyclocondensation" of (2,4-Dioxobutylidene)phosphoranes with Chloroacetaldehyde and Subsequent Wittig Reactions. *Synlett*, (10), 1805–1807 (2004).
- ³³ Stroganova, T. A., Vasilin, V. K., & Krapivin, G. D. Furan ring transformation as key stage in the synthesis of 5H,12,H-benzo[4,5]imidazole[1,2-a]pyrrolo[1,2-d]pyrazines. *Chemistry of Heterocycles Compounds*. 54(2), 188–196 (2018).
- ³⁴ Krasnaya, Z. A., Yufit, S. S., Levchenko, T. S., & Kucherov, V. F. A novel method of the synthesis of substituted furans with the use of acetylenic alkoxy β -ketoesters. *Tetrahedron*, 23(9), 3687–3697 (1967).
- ³⁵ Marshall, J. A., & DuBay, W. J. Synthesis of Furans by Base-Catalyzed Cyclization—Isomerization of β - and γ -Alkynyl Allylic Alcohols. *Journal of Organic Chemistry*, 58(12), 3435–3443 (1993).
- ³⁶ Gabriele, B., Salerno, G. & Lauria, E. A General and Facile Synthesis of Substituted Furans by Palladium-Catalyzed Cycloisomerization of (Z)-2-En-4-yn-1-ols. *J. Org. Chem.* **64**, 7687–7692 (1999).
- ³⁷ Seiller, B., Bruneau, C. & Dixneuf, P. H. Novel Ruthenium-catalysed Synthesis of Furan Derivatives via Intramolecular Cyclization of Hydroxy Enynes. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2**, 493–494 (1994).
- ³⁸ Seiller, B., Bruneau, C., Dixneuf, P. H. Synthesis of Furans by Cyclization of 2-En-4-yn-1-ols in the Presence of Ruthenium and Palladium Catalysts. *Tetrahedron* **51**, 13089–13102 (1995).
- ³⁹ Wakabayashi, Y., Fukuda, Y., Shiragami, H., Utimoto, K. & Nozaki, H. Preparation of furans from alkynols utilizing palladium catalyzed intramolecular addition of alcohol to acetylene as a key reaction. *Tetrahedron* **41**, 3655–3661 (1985).
- ⁴⁰ Golonka, A. N., & Schindler, C. S. Iron(III) chloride-catalyzed synthesis of 3-carboxy-2,5-disubstituted furans from γ -alkynyl aryl- and alkylketones. *Tetrahedron*, 73(29), 4109–4114 (2017).
- ⁴¹ Dudnik, A. S., & Gevorgyan, V. (2007). Metal-catalyzed [1,2]-alkyl shift in allenyl ketones: Synthesis of multisubstituted furans. *Angewandte Chemie - International Edition*, 46(27), 5195–5197 (2007).
- ⁴² Utimoto, K. Palladium Catalyzed Synthesis of Heterocycles. *Pure and Applied Chemistry*, 55(11), 1845–1852 (1983).
- ⁴³ Lambert, C., Utimoto, K., & Nozaki, H. Palladium(II) catalyzed cyclization of alkynoic acids. *Tetrahedron Letters*, 25(46), 5323–5326 (1984).
- ⁴⁴ Nallagonda, R., Reddy, R. R., & Ghorai, P. Palladium-Catalyzed Oxidative Cycloisomerization of 2-Cinnamyl-1,3-Dicarbonyls: Synthesis of Functionalized 2-Benzyl Furans. *Chemistry - A European Journal*, 21(42), 14732–14736 (2015).
- ⁴⁵ Pridmore, S. J., Slatford, P. A., Taylor, J. E., Whittlesey, M. K., & Williams, J. M. J. Synthesis of furans, pyrroles and pyridazines by a ruthenium-catalysed isomerisation of alkynediols and in situ cyclisation. *Tetrahedron*, 65(44), 8981–8986 (2009).
- ⁴⁶ Patil, N. T., Wu, H., & Yamamoto, Y. Cu (I) Catalyst in DMF: An Efficient Catalytic System for the Synthesis of Furans from 2- (1-Alkynyl)-2-alken-1-ones. *J. Org. Chem.* 4531–4534 (2005).
- ⁴⁷ Chen, Z. W., Luo, M. T., Ye, D. N., Zhou, Z. G., Ye, M., & Liu, L. X. Silver-catalyzed highly regioselective synthesis of α -carbonyl furans from enynones. *Synthetic Communications*, 44(12), 1825–1831 (2014).
- ⁴⁸ Cao, H., Zhan, H., Wu, J., Zhong, H., Lin, Y., & Zhang, H. An efficient and general iron-catalyzed one-pot synthesis of furans via α -hydroxy ketones and activated alkynes. *European Journal of Organic Chemistry*, (12), 2318–2322 (2012).
- ⁴⁹ Tsuji, H., Yamagata, K. I., Ueda, Y., & Nakamura, E. Indium-catalyzed synthesis of furans and pyrroles via cyclization of α -propargyl- β -keto esters. *Synlett*, (7), 1015–1017 (2011).
- ⁵⁰ Hamal, K. B., & Chalifoux, W. A. One-Pot Synthesis of α -Carbonyl Bicyclic Furans via a Sequential Diels-Alder/5-Exo-Dig Cyclization/Oxidation Reaction. *Journal of Organic Chemistry*, 82(23), 12920–12927 (2017).

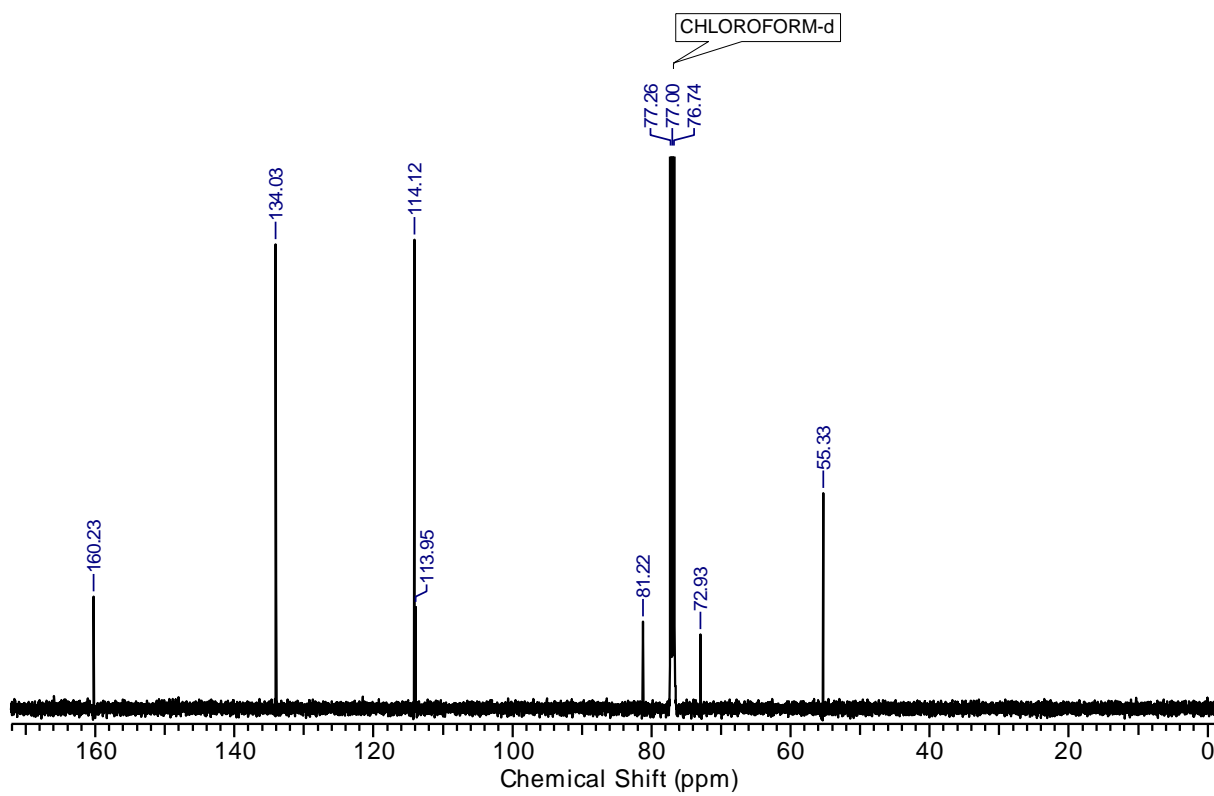
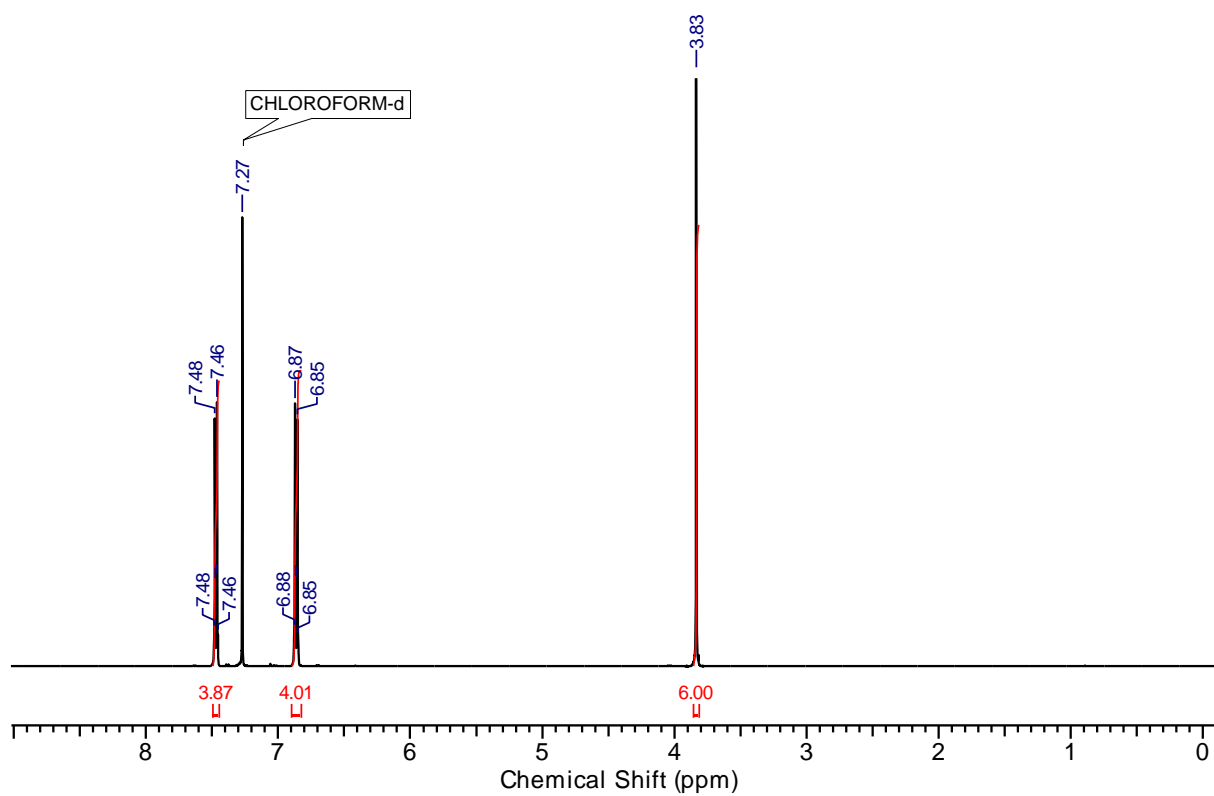
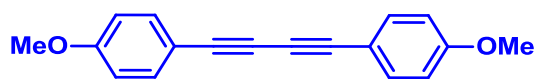
- ⁵¹ Cao, H., Zhan, H., Cen, J., Lin, J., Lin, Y., & Zhu, Q. Copper-Catalyzed C-O Bond Formation: An Efficient One-Pot Highly Regioselective Synthesis of Furans from (2-Furyl)Carbene Complexes. *Organic. Lett.* 616–619 (2013).
- ⁵² Zhang, M., Jiang, H. F., Neumann, H., Beller, M., & Dixneuf, P. H. Sequential synthesis of furans from alkynes: Successive ruthenium(II)- and copper(II)-catalyzed processes. *Angewandte Chemie - International Edition*, 48(9), 1681–1684 (2009).
- ⁵³ He, T., Chi, Y. & Chen, Y. Chem. Pap. (2018) 72: 691.
- ⁵⁴ Nishibayashi, Y. *et al.* Novel ruthenium- and platinum-catalyzed sequential reactions: Synthesis of tri- and tetrasubstituted furans and pyrroles from propargylic alcohols and ketones. *Angew. Chemie - Int.* **42**, 2681–2684 (2003).
- ⁵⁵ Dheur, J., Sauthier, M., Castanet, Y., & Mortreux, A. New synthesis of furans: The rhodium-catalysed carbonylative addition of arylboronic acids to propargylic alcohols/cyclisation sequence. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 352(2–3), 557–561 (2010).
- ⁵⁶ Feng, X., Tan, Z., Chen, D., Shen, Y., Guo, C. C., Xiang, J., & Zhu, C. Synthesis of tetrasubstituted furans via In-catalyzed propargylation of 1,3-dicarbonyl compounds-cyclization tandem process. *Tetrahedron Letters*, 49(26), 4110–4112 (2008).
- ⁵⁷ Siemsen, P., Livingston, R. C. & Diederich, F. Acetylenic coupling: A powerful tool in molecular construction. *Angew. Chemie - Int.* **39**, 2632–2657 (2000).
- ⁵⁸ Zhang, L., Zhao, M. & Zhao, X. The synthesis of carbonyl 2-amino-pyrimidines via tandem regioselective heterocyclization of 1,3-diynes with guanidine and selective oxidation. *Chem. Commun. (Camb)*. **51**, 9370–3 (2015).
- ⁵⁹ Zheng, Q., Hua, R., Jiang, J. & Zhang, L. A general approach to arylated furans, pyrroles, and thiophenes. *Tetrahedron* **70**, 8252–8256 (2014).
- ⁶⁰ Shimada, T. & Yamamoto, Y. Carbon-carbon bond cleavage of diynes through the hydroamination with transition metal catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 6646–6647 (2003).
- ⁶¹ Wang, L., Yu, X., Feng, X. & Bao, M. Synthesis of 3,5-disubstituted pyrazoles via cope-type hydroamination of 1,3-dialkynes. *J. Org. Chem.* **78**, 1693–1698 (2013).
- ⁶² Jiang, H. *et al.* Copper(I)-catalyzed synthesis of 2,5-disubstituted furans and thiophenes from haloalkynes or 1,3-diynes. *J. Org. Chem.* **77**, 5179–5183 (2012).
- ⁶³ Sun, H., Wu, X. & Hua, R. Copper(I)-catalyzed reaction of diaryl buta-1,3-diynes with cyclic amines: An atom-economic approach to amino-substituted naphthalene derivatives. *Tetrahedron Lett.* **52**, 4408–4411 (2011).
- ⁶⁴ Chalk, A. J. A new pyridine synthesis and its redirection to a pyrrole synthesis with cuprous chloride. *Tetrahedron Lett.* **33**, 3487–3490 (1972).
- ⁶⁵ Tezuka, Y., Miya, M., Hashimoto, A., & Imai, K. Dissolution of Copper Metal in a Dimethyl Sulphoxide-Carbon Tetrachloride Mixture, 1987(1642), 1642–1643 (1987).
- ⁶⁶ Sipos, G., Drinkel, E., Dorta, R. The Emergence of Sulfoxides as Efficient Ligands in Transition Metal Catalysis. *Chemical Society Reviews* (2015).
- ⁶⁷ Eglinton, G; Galbraith, A, R. Macrocyclic Acetylenic Compounds. Part. *Chem. Ind.*, 737 (1956).
- ⁶⁸ Shi, W., & Lei, A. 1,3-Diyne chemistry: Synthesis and derivations. *Tetrahedron Letters*. **55** (2014)
- ⁶⁹ Gilmore, K., Mohamed, R. K., & Alabugin, I. V. The Baldwin rules : revised and extended. *Advanced Review* (2016).
- ⁷⁰ Zhenni Ma *et al.* Copper-catalyzed asymmetric 1,4-conjugate addition of Grignard reagents to linear α , β , γ , δ -unsaturated ketones. *Chem Comm.* **49**, 5292–5294 (2013).
- ⁷¹ García, C., & Martín, V. S. Asymmetric Addition to Ketones : Enantioselective Formation of Tertiary Alcohols. *Current Organic Chemistry*. **10**, 1849–1889 (2006).

ANEXOS

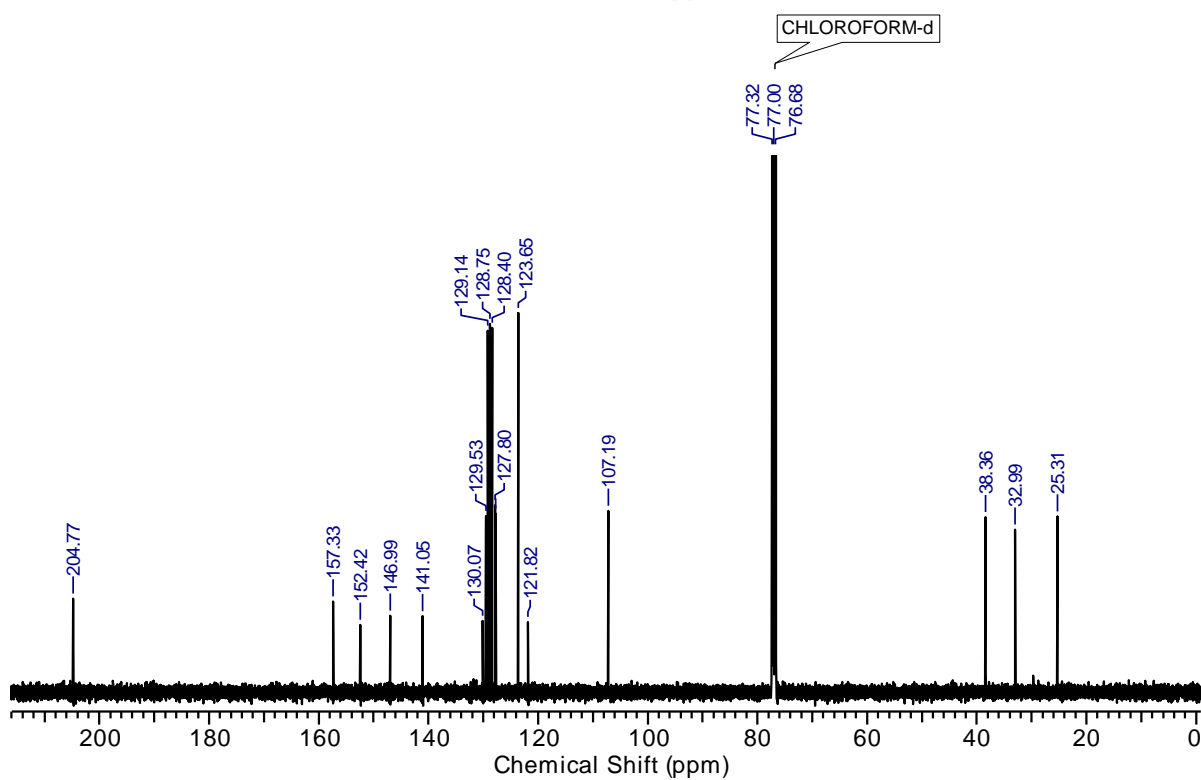
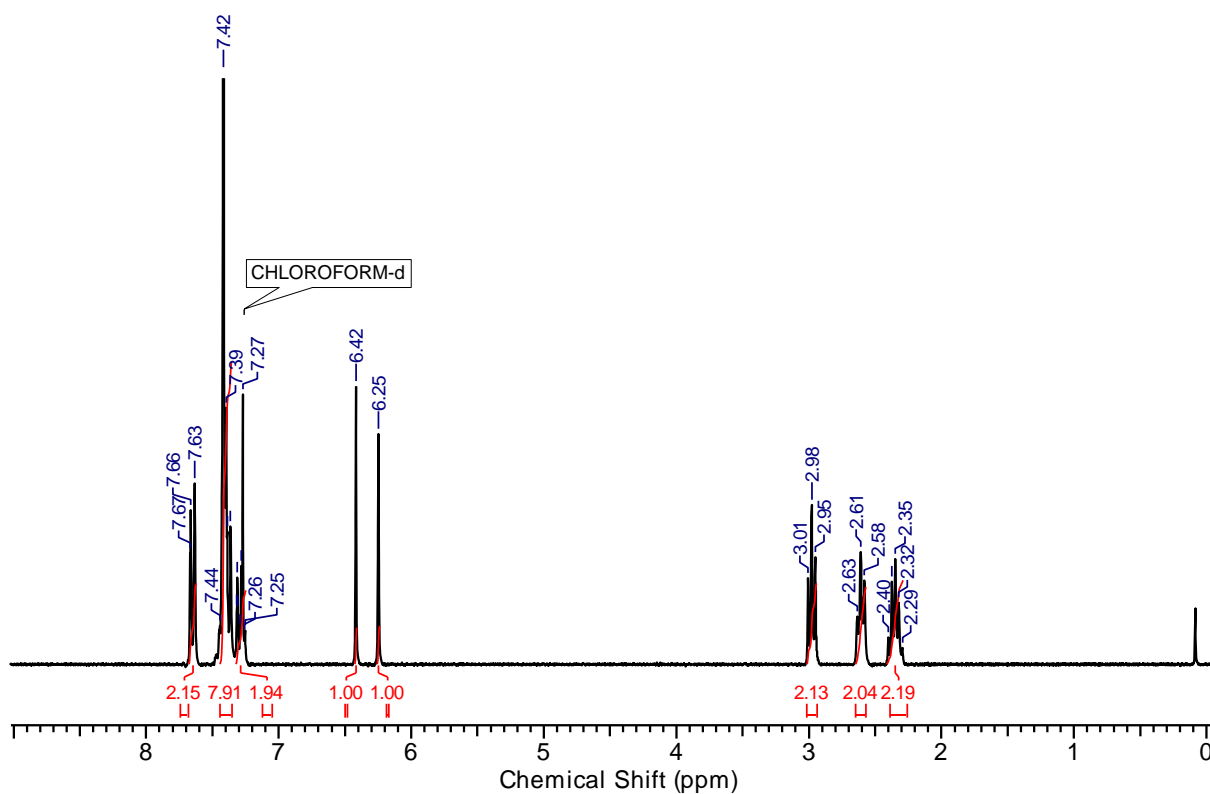
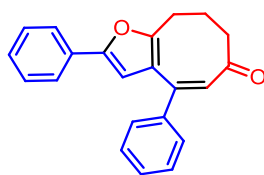
1,4-difenil-1,3-diino (3a)

1,4-di-p-tolilbuta-1,3-diino (3b)

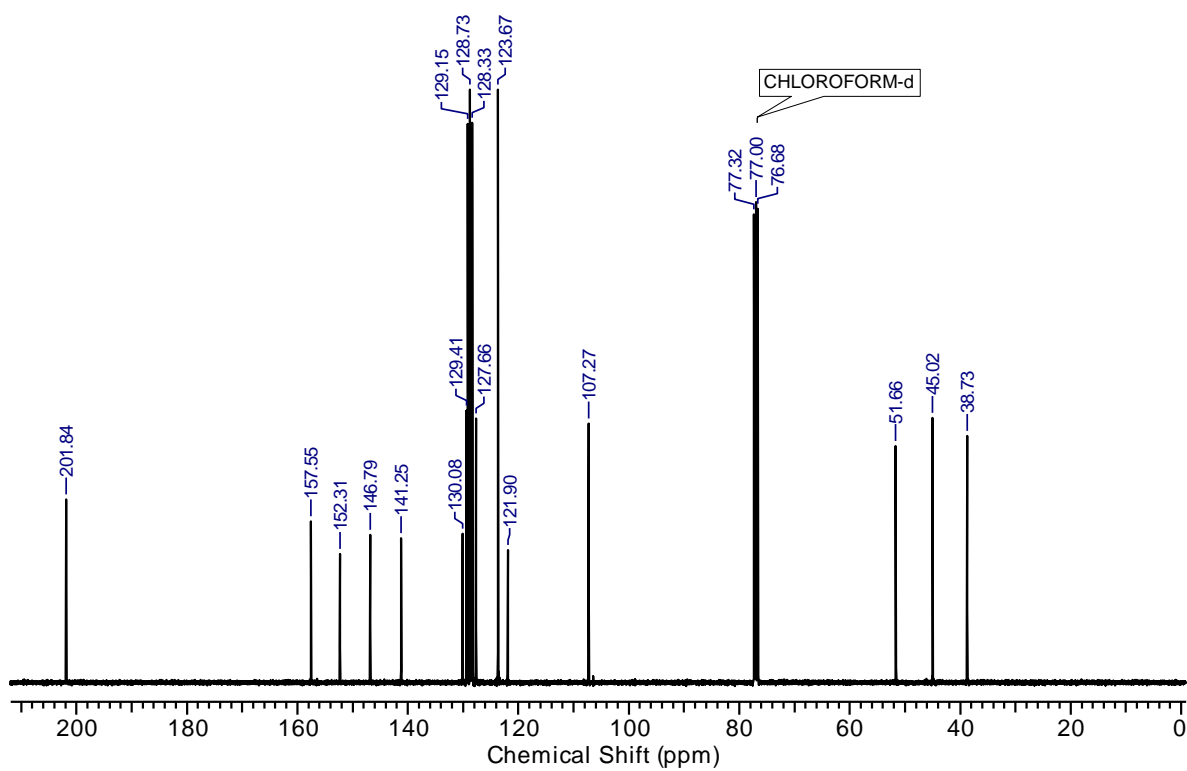
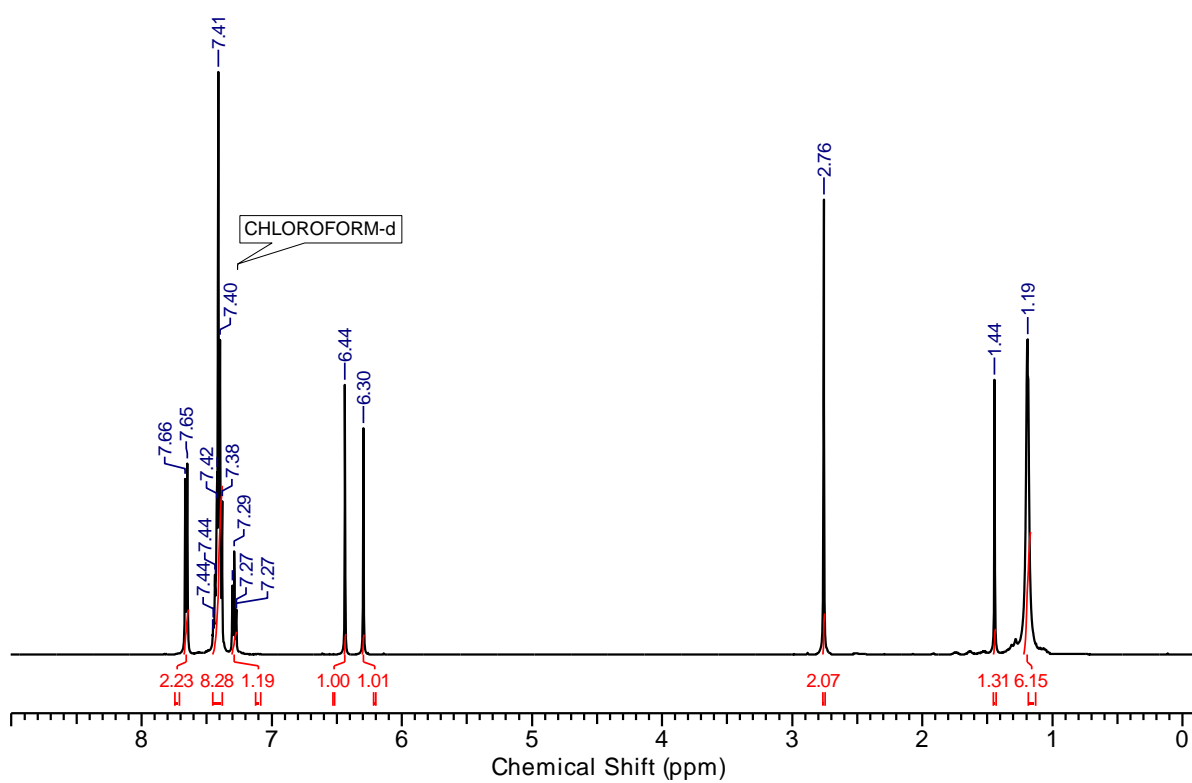
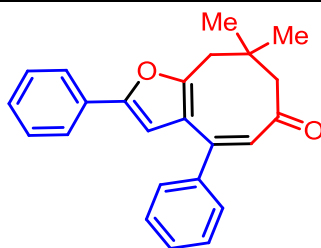
1,4-bis(4-fluorofenil)buta-1,3-diino (3c)

1,4-bis(4-metoxifenil)buta-1,3-diino (3d)

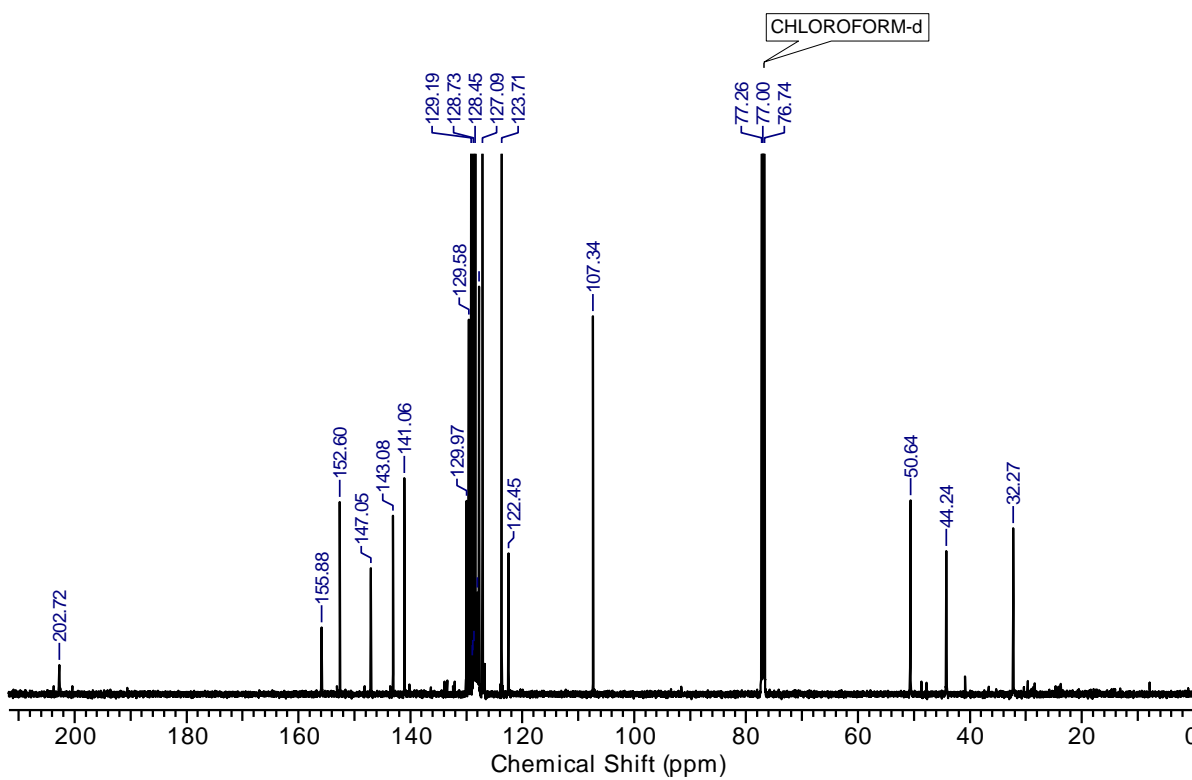
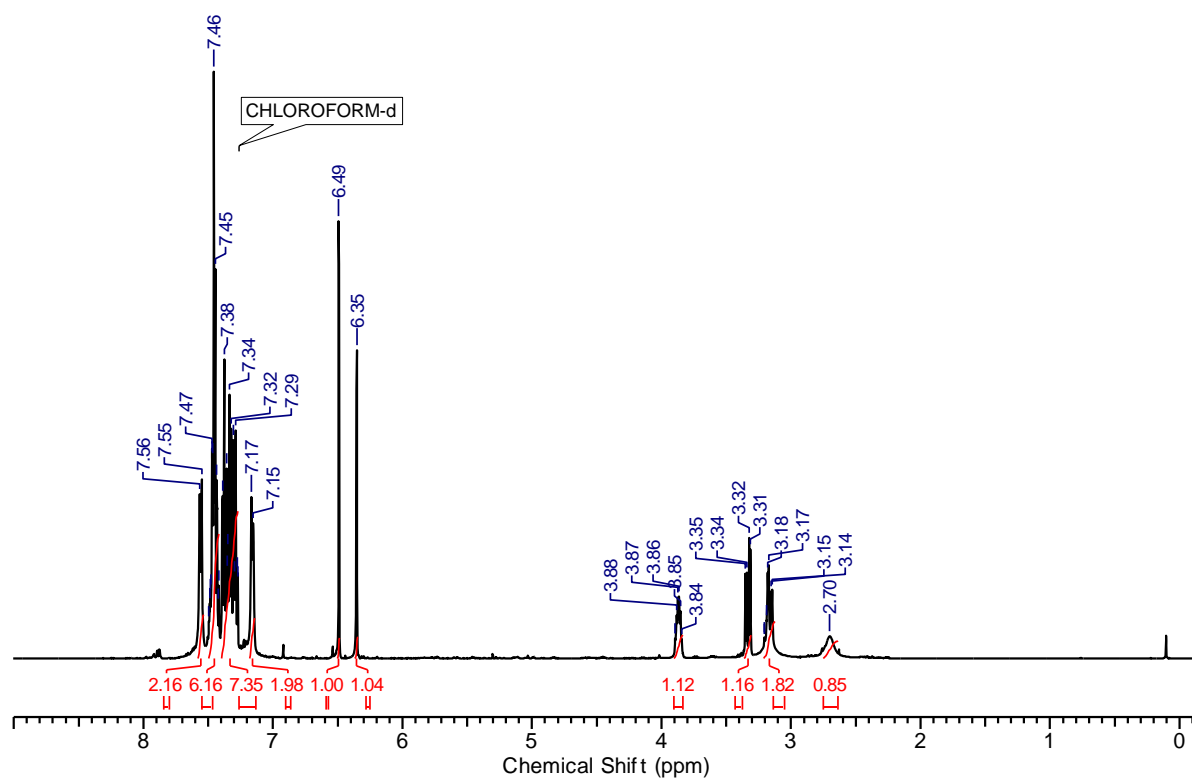
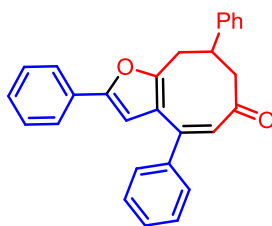
(Z)-2,4-difenil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15a)



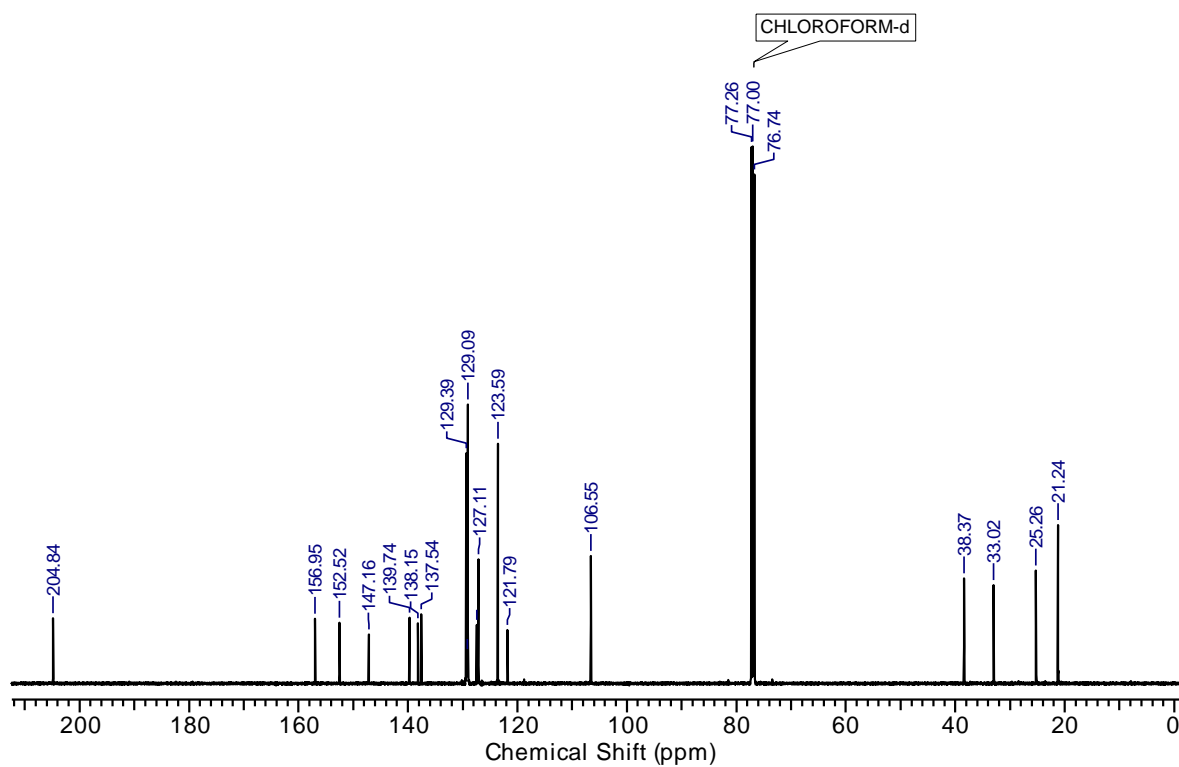
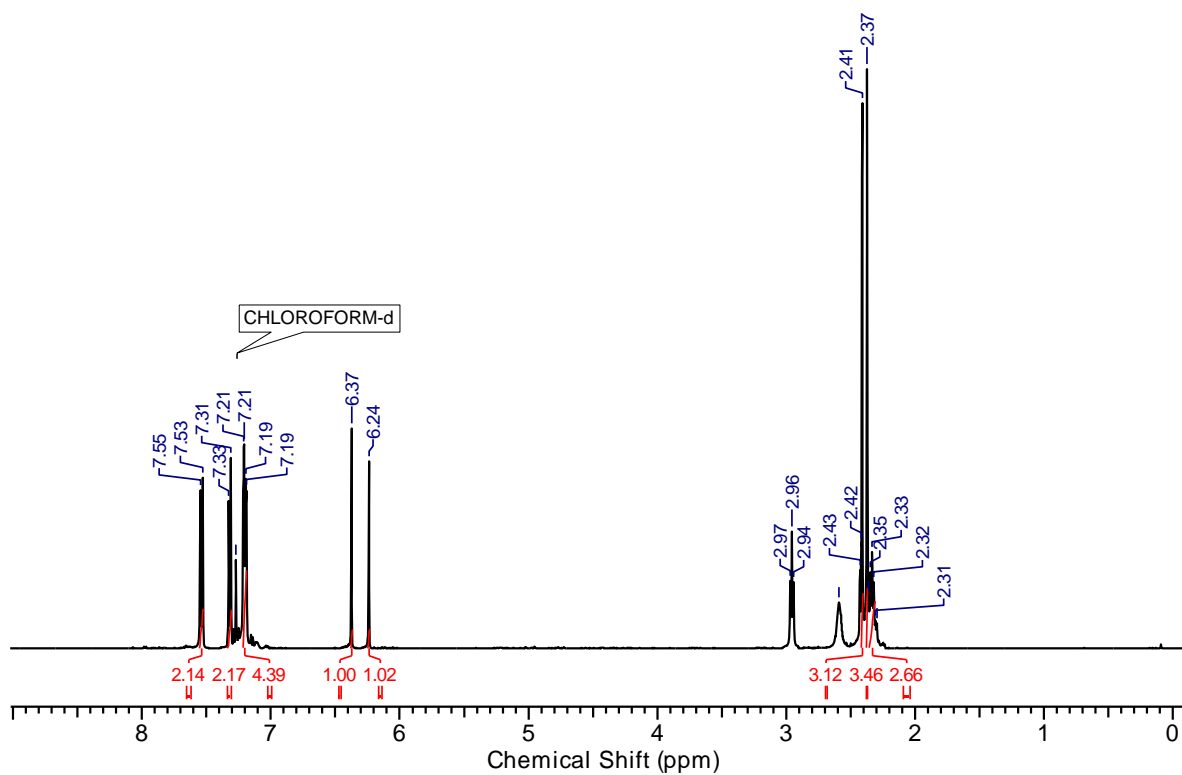
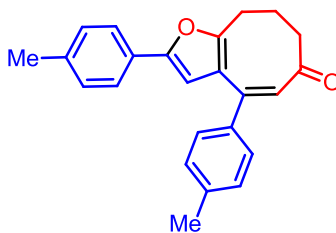
(Z)-8,8-dimetil-2,4-difenil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15b):



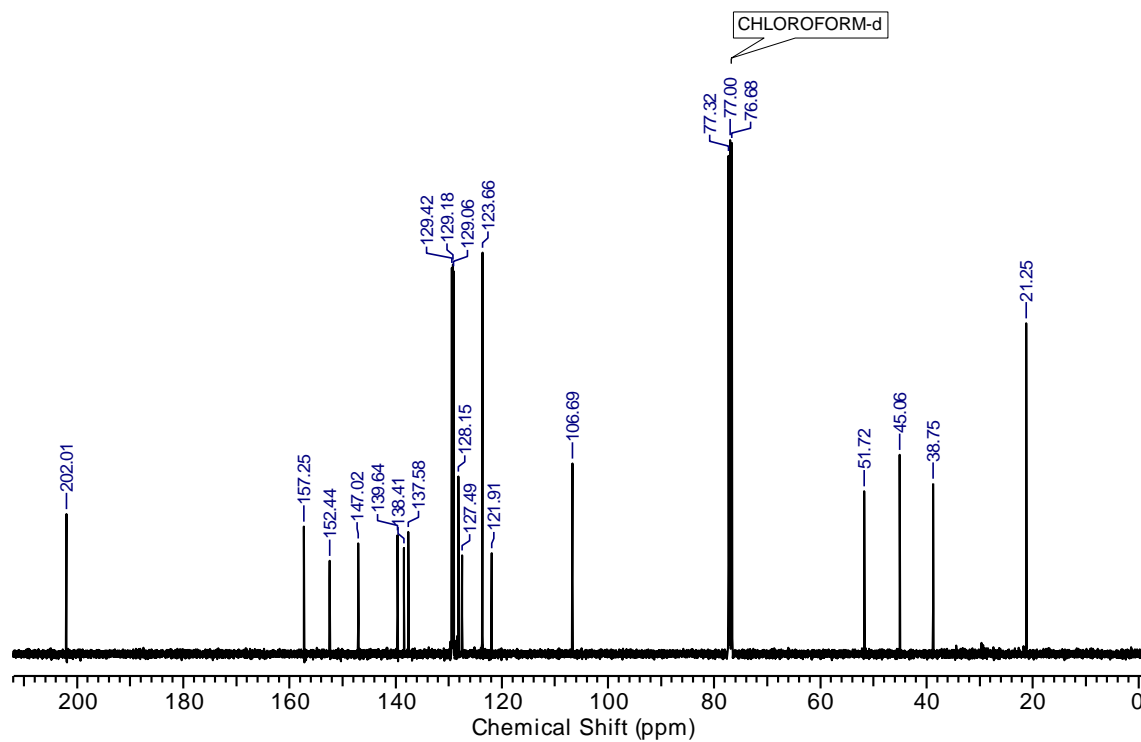
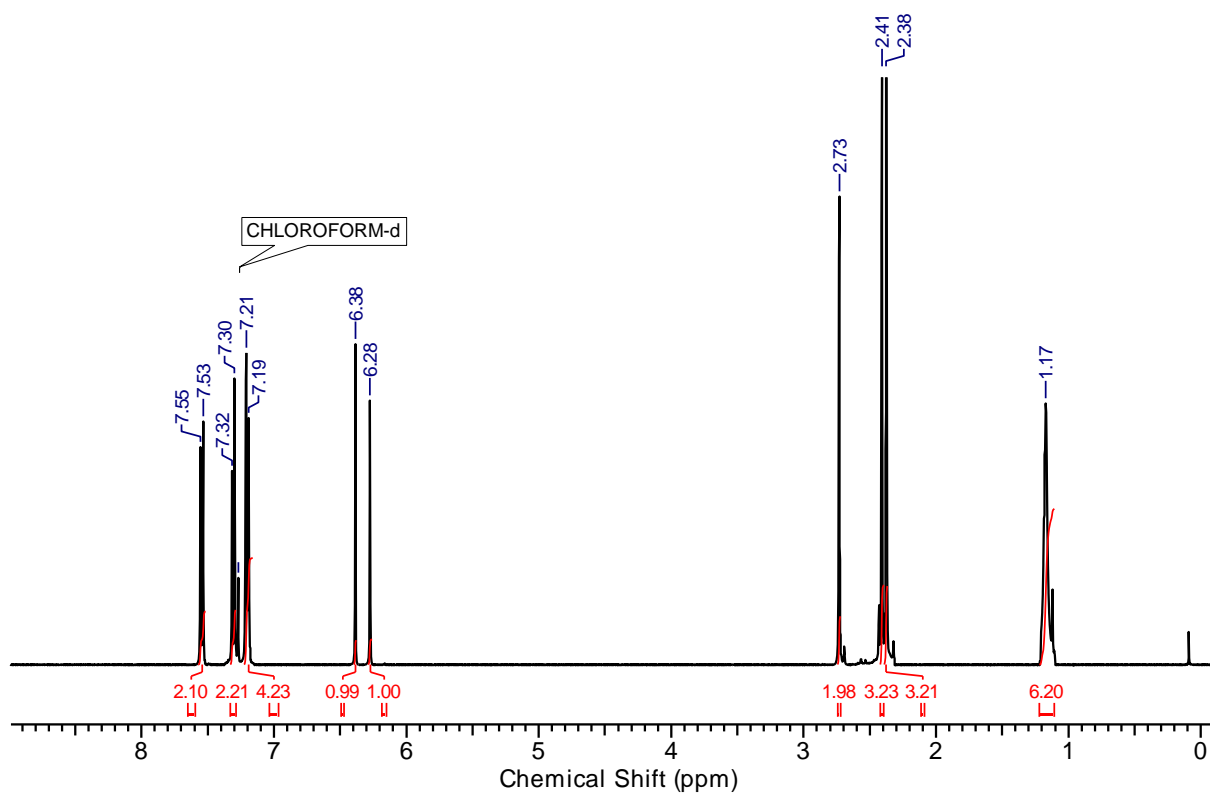
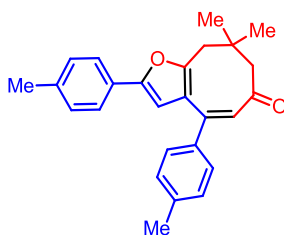
(Z)-2,4,8-trifenil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15c):



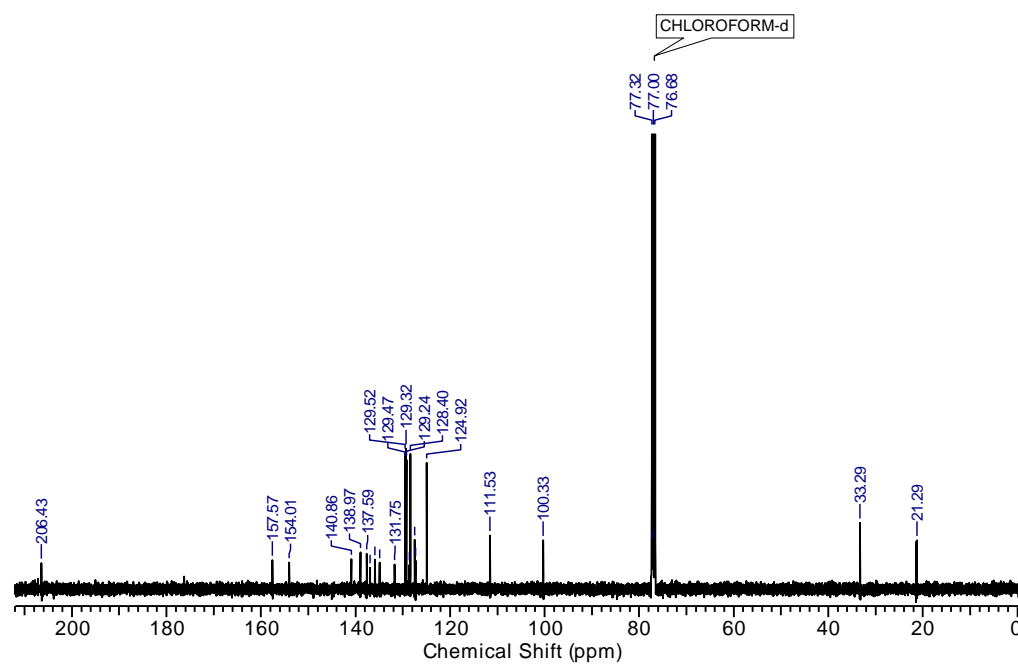
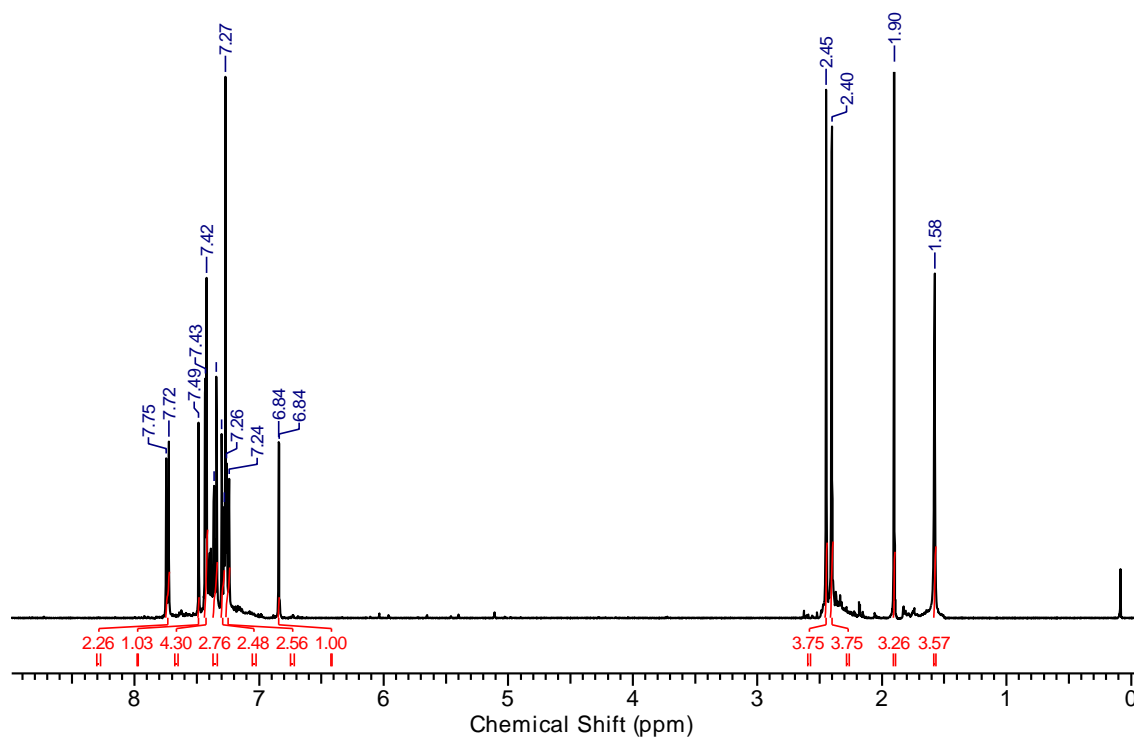
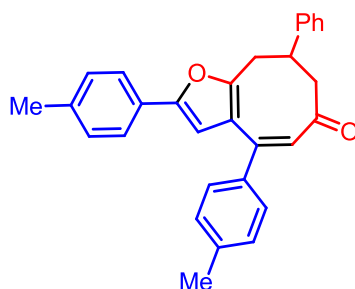
(Z)-2,4-di-p-tolil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15d)

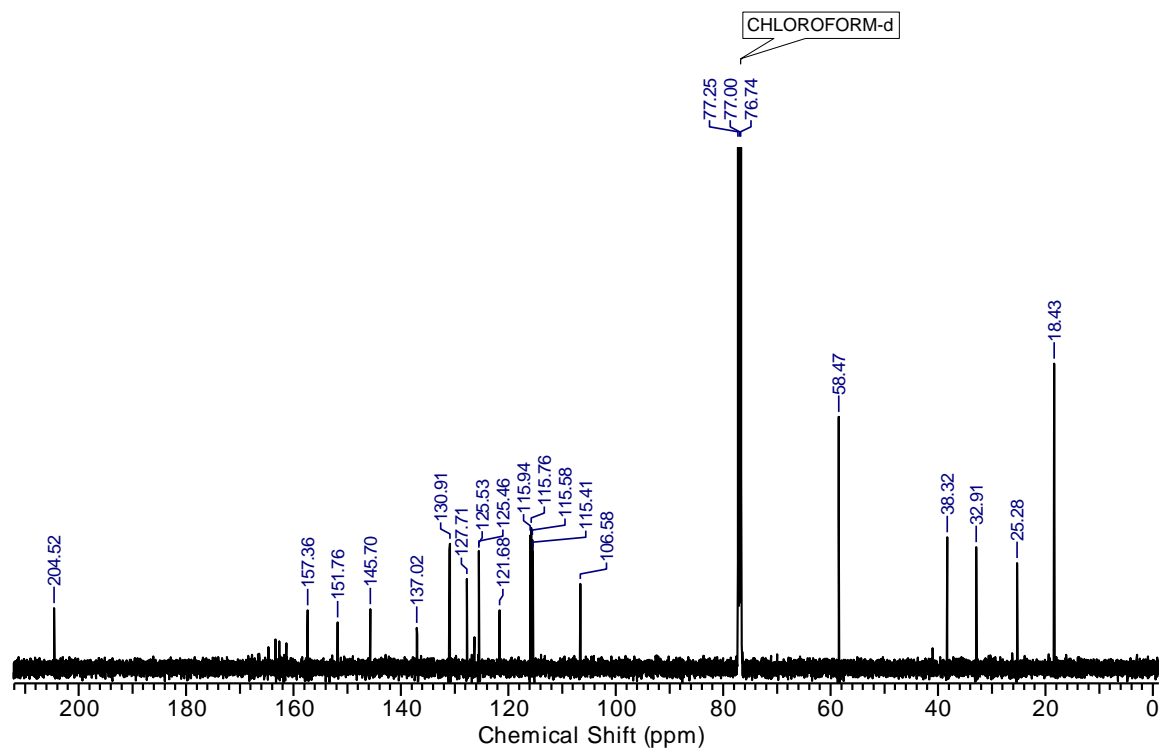
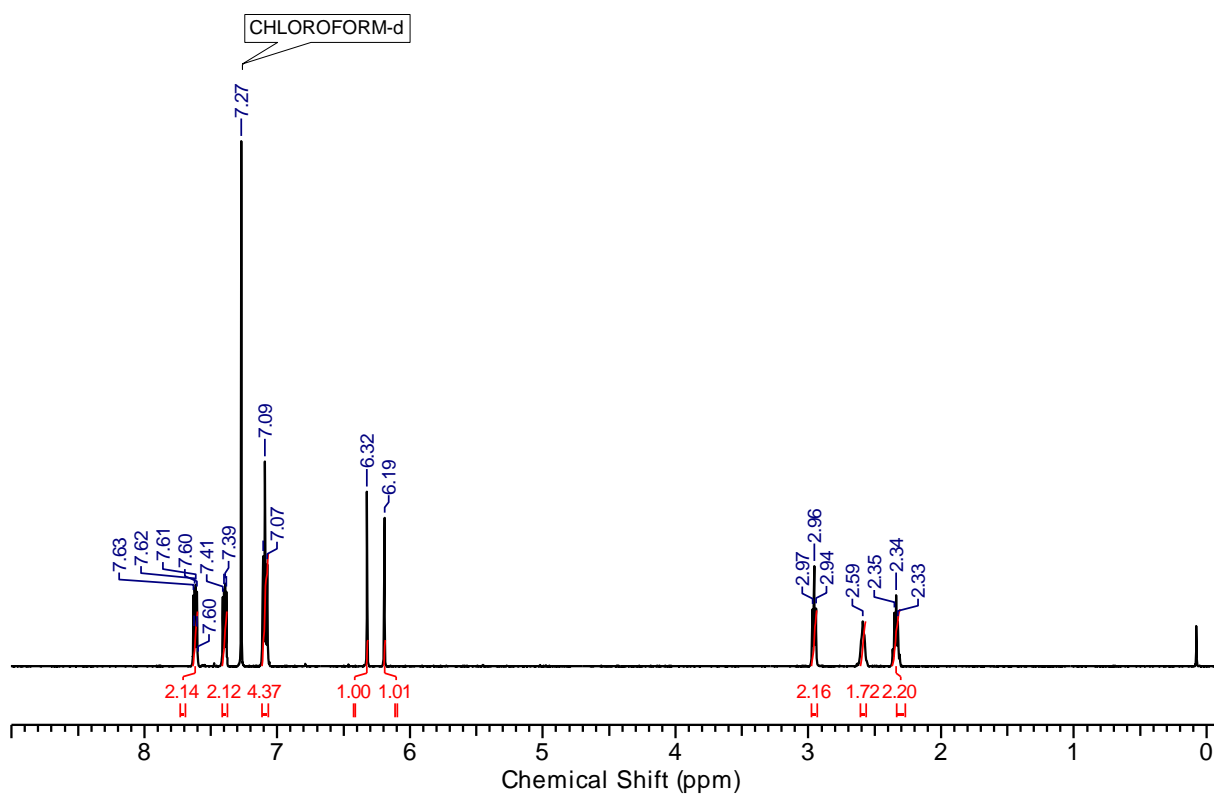
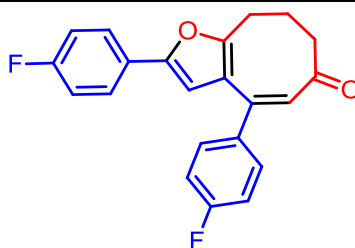


(Z)-8,8-dimetil-2,4-di-p-tolil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15e)

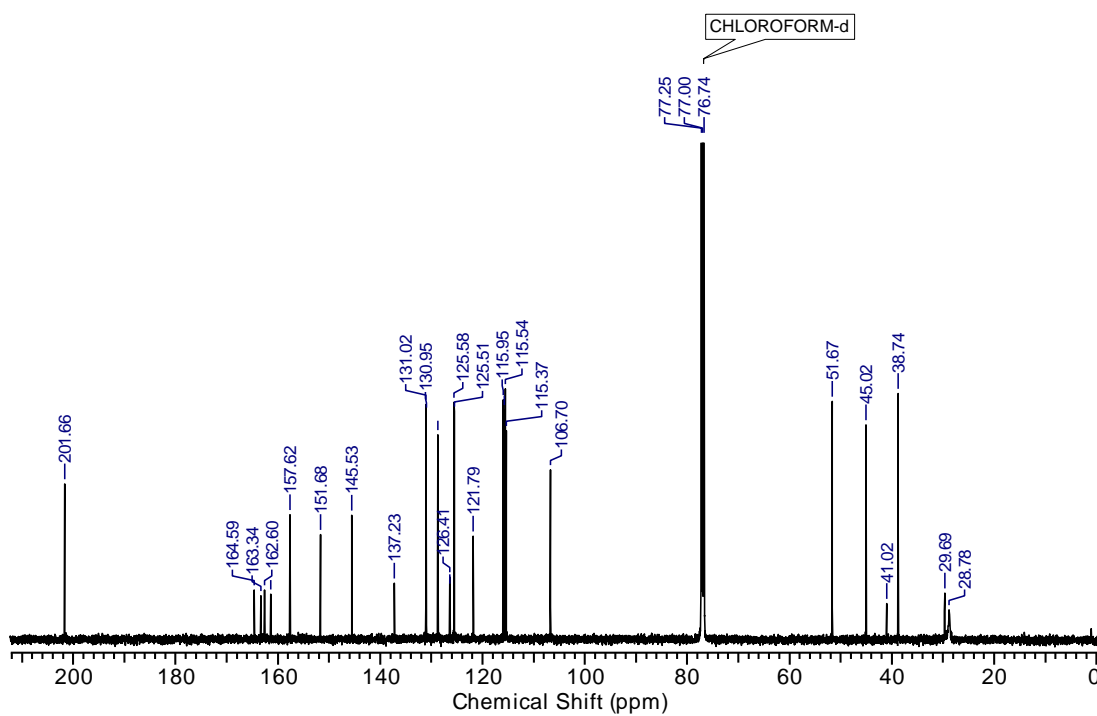
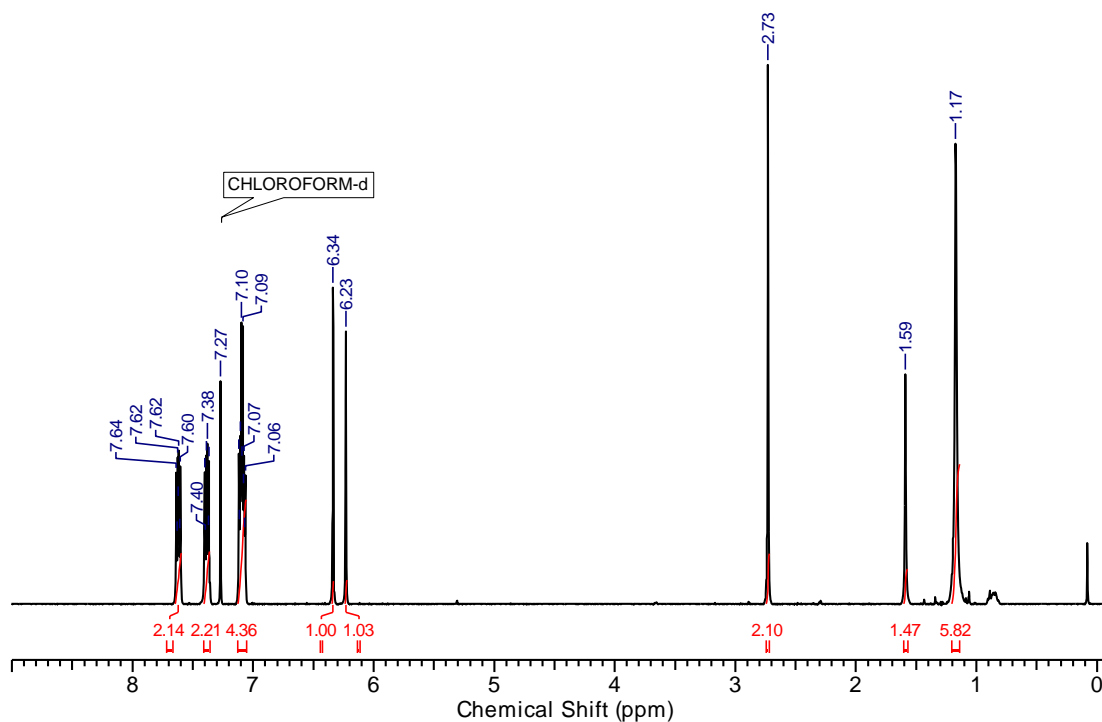
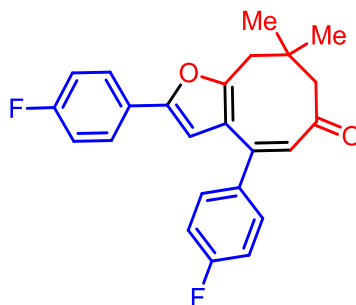


(Z)-8-fenil-2,4-di-p-tolil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15f)

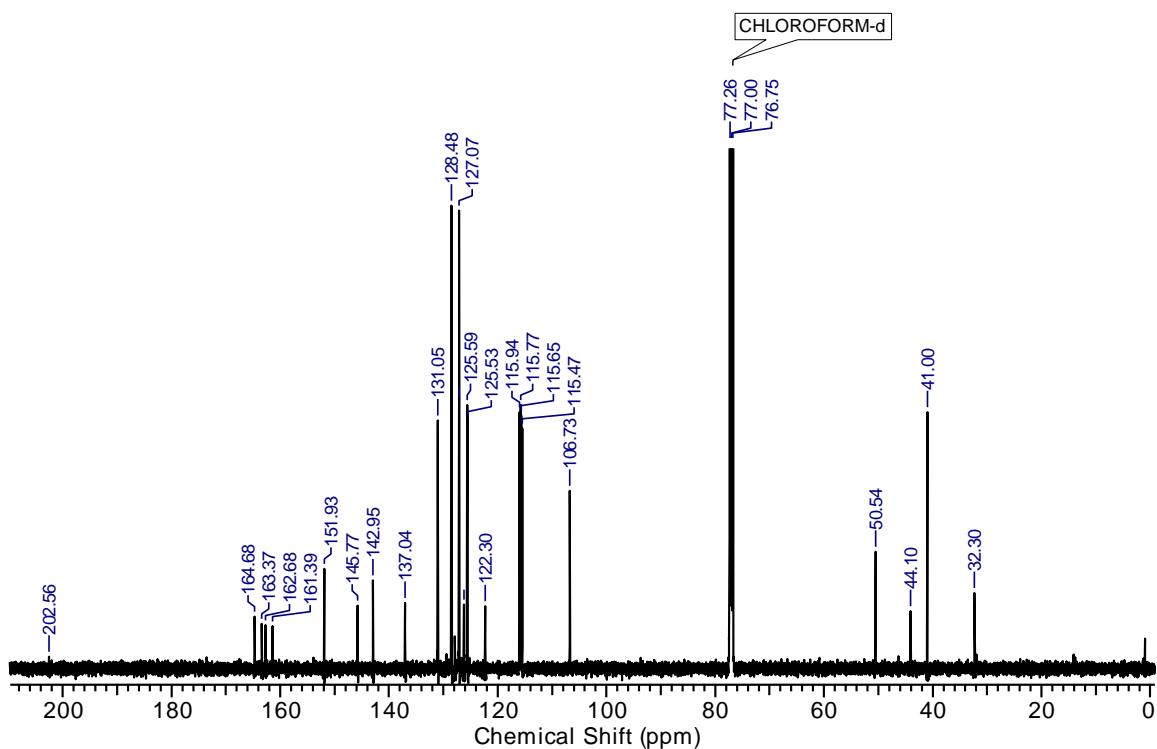
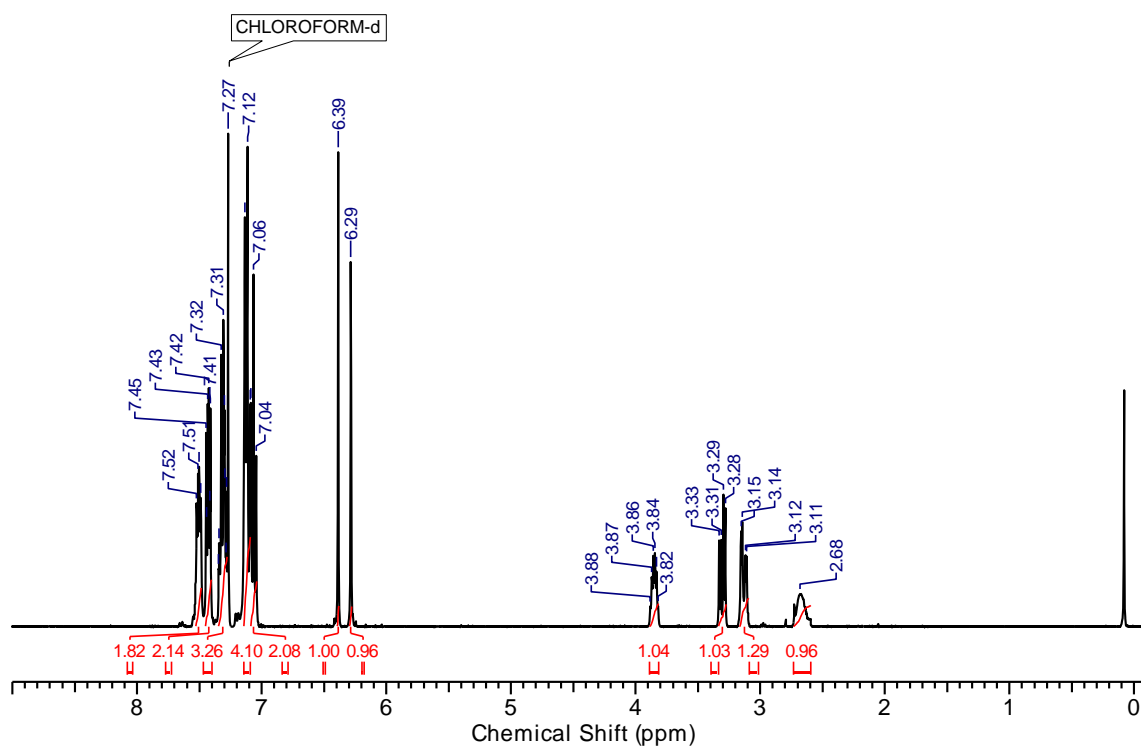
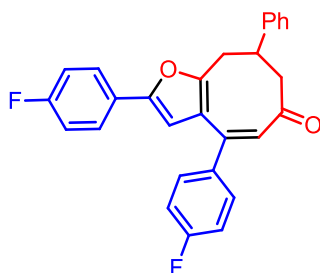


(Z)-2,4-bis(4-fluorofenil)-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15g)

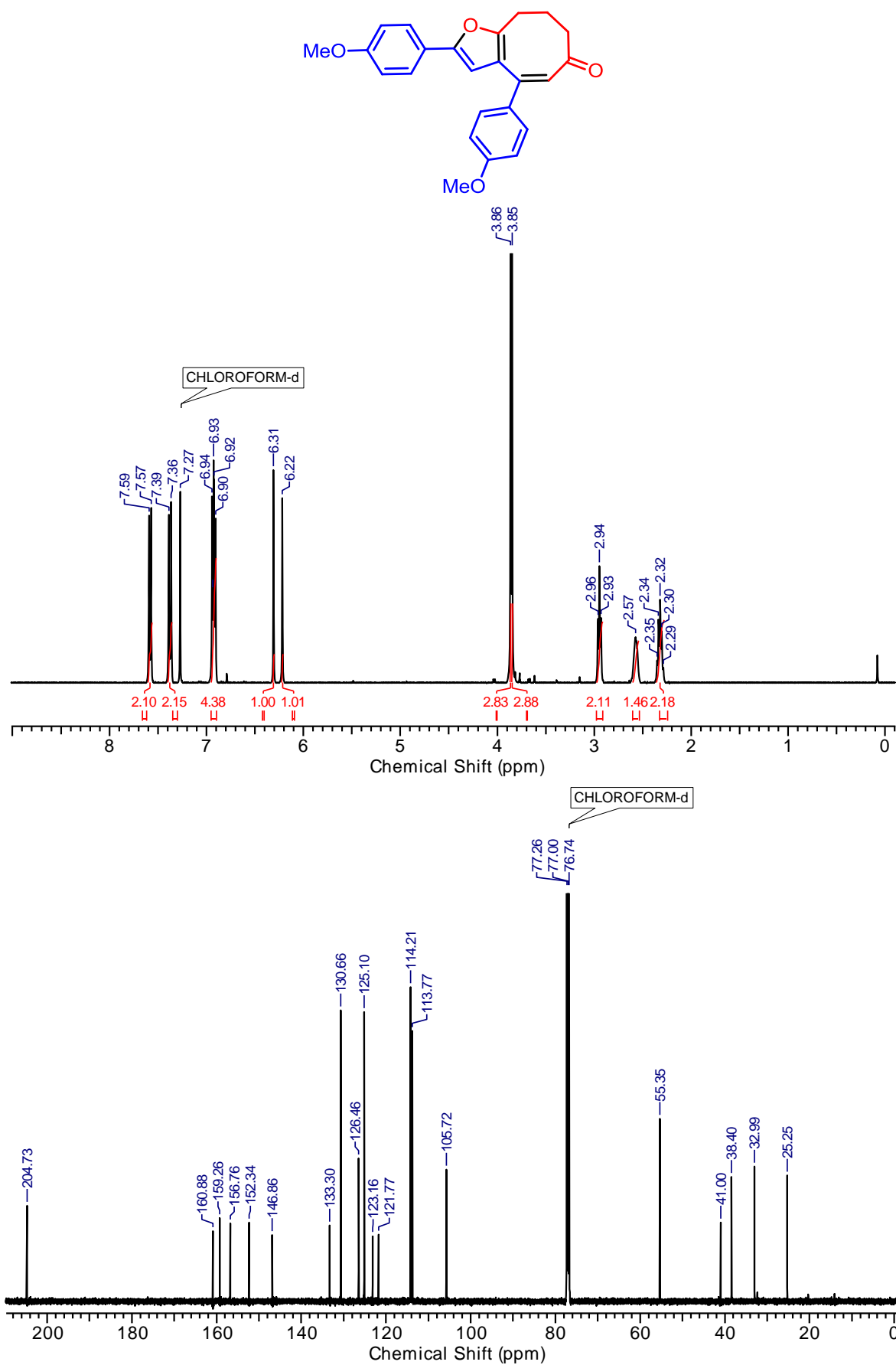
(Z)-2,4-bis(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15h)



(Z)-2,4-bis(4-fluorofenil)-8-fenil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15i)



(Z)-2,4-bis(4-metoxifenil)-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15j)



(Z)-2,4-bis(4-metoxifenil)-8,8-dimetil-8,9-dihidrocicloocta[b]furan-6(7H)-ona (15l)

